

**Untersuchung der Wirksamkeit der Behandlung
der proliferativen diabetischen Retinopathie
mit multispot-Laserkaskaden
mit kurzer Pulsdauer**

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**Von Constanze Heuveling, geb. Maune
geboren am 28.05.1986 in Potsdam**

Gutachter

1. PD Dr. Regine Augsten, Jena

2. apl. Prof. Dr. Ulrich Alfons Müller, Jena

3. apl. Prof. Dr. Marcus Blum, Erfurt

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.02.2020

1	Zusammenfassung.....	6
2	Einleitung	8
2.1	Aufbau des Auges	8
2.2	Diabetes mellitus	10
2.2.1	Diabetische Retinopathie	11
2.2.2	Diabetisches Makulaödem	17
2.2.3	Therapie der diabetischen Retinopathie	18
2.3	Lasertherapie	21
3	Ziele der Arbeit.....	23
4	Methodik	24
4.1	Auswahl der Patienten (Einschlusskriterien)	25
4.2	Voruntersuchung	26
4.2.1	Visus	26
4.2.2	Spaltlampenuntersuchung / Ophthalmoskopie.....	26
4.2.3	Optische Kohärenztomographie (OCT).....	27
4.2.4	Fluoreszenzangiographie (FAG).....	27
4.3	Indikationsstellung	29
4.4	Laserbehandlung.....	30
4.5	Nachkontrolle und Folgebehandlung	32
4.6	Einsatz von „Readern“	33
4.7	Datenerhebung.....	34
4.8	Datenverarbeitung.....	35
5	Ergebnisse	36
6	Diskussion.....	56
7	Schlussfolgerung.....	64
8	Literaturverzeichnis	65
9	Anhang.....	70
9.1	Ehrenwörtliche Erklärung	70

9.2	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	71
9.2.1	Abbildungsverzeichnis	71
9.2.2	Tabellenverzeichnis	72

Abkürzungen

BCVA	Bestkorrigierter Visus
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.
CSMÖ	Klinisch signifikantes Makulaödem
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
DR	Diabetische Retinopathie
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
FAG	Fluoreszenzangiographie
FAZ	Foveoläre avaskuläre Zone
HGF	hepatocyte growth factor
LASER	Light Amplification by stimulated Emission of Radiation
IGF1	insulin like growth factor
IRMA	Intraretinale mikrovaskuläre Anomalien
NV	Neovaskularisation
N.N.	Neovaskularisationen nicht nachweisbar
OCT	Optische Kohärenztomographie
PDGF	platelet-derived growth factor
PDR	Proliferative diabetische Retinopathie
PPV	Pars Plana Vitrektomie
VEGF	vascular endothelial growth factor

Einheiten

W	Watt
µm	Mikrometer
s	Sekunden

1 Zusammenfassung

Hintergrund: Auf Grund des demographischen Wandels, einer Fehlernährung und Bewegungsmangels eines Großteils der deutschen Bevölkerung steigt die Zahl der an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Menschen kontinuierlich.

Die diabetische Retinopathie ist eine typische Langzeitkomplikation des Diabetes mellitus. Die großen ETDRS-Studien Anfang der 90er Jahre haben die Vorteile einer frühen Behandlung der diabetischen Retinopathie bewiesen. Die Lasertherapie der Netzhaut ist ein wichtiger Teil dieses Therapiekonzepts. Die Laserbehandlung unterliegt einer fortwährenden Weiterentwicklung. Die neueste Entwicklung ist die Behandlung mit multispot-Laser statt singlespot-Laser. Hierbei werden mehrere Laserherde mit verkürzter Pulsdauer halbautomatisch hintereinander verabreicht. Kritische Stimmen bezweifeln die gleichwertige Langzeitwirkung zu der erprobten singlespot-Methode. Bisher wurden nur wenige Studien zu der Langzeitwirkung veröffentlicht. Diese haben oft Schwächen, wie nur relativ kurzen Nachbeobachtungszeiträumen oder sehr kleine Patientenzahlen.

In einer vorangegangenen Studie von Röckl et al. konnte gezeigt werden, dass die Laserbehandlung mit einer multispot-Methode schneller und schmerzärmer als die singlespot-Methode durchgeführt werden kann.

Fragestellung und Ziele: Das Ziel dieser Studie war es, die Langzeitwirkung der multispot-Behandlung über 12 bzw. 18 Monate zu beobachten und mit einer Kontrollgruppe mit singlespot-Behandlung zu vergleichen.

Methodik: Hierfür erhielten 36 Augen von 29 Patienten mit proliferativer diabetischer Retinopathie randomisiert und einfach verblindet in zwei bis fünf Sitzungen eine panretinale Laserbehandlung mit dem multispot-Laser VISULAS 532s VITE der Firma Zeiss. In die multispot-Gruppe wurden 26 Augen von 20 Patienten eingeschlossen, in die singlespot-Gruppe zehn Augen von neun Patienten. Es wurden Patienten mit einer proliferativen diabetischen Retinopathie in einem milden, mäßigen oder Hochrisiko-Stadium eingeschlossen. Die Nachkontrollen erfolgten nach drei, sechs, zwölf und

teilweise 18 Monaten. Die Beurteilung des Verlaufs wurde von zwei Fachärzten für Augenheilkunde, separat voneinander, verblindet durchgeführt.

Ergebnisse: In der multispot-Gruppe erhielten alle Patienten die Kontrolle nach drei und sechs Monaten, 14 Patienten nach 12 Monaten und sechs Patienten nach 18 Monaten. In der singlespot-Gruppe fielen nach sechs Monaten bereits sieben von zehn Patienten heraus, so dass kein statistischer Vergleich zwischen den Gruppen mehr möglich war und die Kontrollgruppe insgesamt aus der Wertung genommen wurde.

In der Patientengruppe mit einer multispot-Laserbehandlung zeigte sich nach 18 Monaten eine Progredienzrate von 21,7 % bis 28,7%.

Diskussion: Bisher gibt es wenige Studien, die nur den PASCAL-multispot-Laser mit der singlespot-Lasermethode vergleichen. In diesen Studien wurde der Rückgang der Proliferationen in unscharfe, schwer reproduzierbare Stufen eingeteilt. Die Bewertung durch einen Augenarzt kommt dem Alltag am nächsten.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten eine Progressionsrate nach 18 Monaten von 21,7 bis 28,7 %. In dem ETDRS-Report Nummer 9 ist das Fünfjahres-Risiko für die Progression von einer schweren nicht proliferativen oder einer milden proliferativen diabetischen Retinopathie zu einer Hochrisiko-PDR bei „full scatter“-Behandlung von 26,3 % beschrieben. Somit liegt die Progressionsrate der multispot-Behandlung für 18 Monate vorerst im Rahmen der normalen Progressionsrate unter singlespot-Laser. Einschränkend muss jedoch bemerkt werden, dass die Patientenzahl und damit die statistische Power am Ende der Nachbeobachtungszeit durch drop outs sehr klein war. Das Ergebnis hat hierdurch eine reduzierte Aussagekraft.

Schlussfolgerung: Die multispot-Laserbehandlung ist bei geübter Anwendung schneller und schmerzärmer für den Patienten bei vergleichbarer Langzeitwirkung. Diese Studie ist eine Pilotstudie. Für eine evidenzbasierte Aussage ist eine multizentrische, randomisierte, doppelt verblindete, kontrollierte Studie mit einem weit größeren Patientenkollektiv notwendig.

2 Einleitung

2.1 Aufbau des Auges

Das Auge lässt sich in einen vorderen und einen hinteren Augenabschnitt einteilen. Der vordere Augenabschnitt wird von der Hornhaut, der Iris, der Linse mit Linsenkapsel und dem Ziliarkörper gebildet.

Im hinteren Augenabschnitt befindet sich der Glaskörper. Die Wand des Auges besteht aus drei Schichten, von innen nach außen aus der Netzhaut (Retina), der Aderhaut (Choroidea) und der Lederhaut (Sklera). (siehe Abbildung 1)

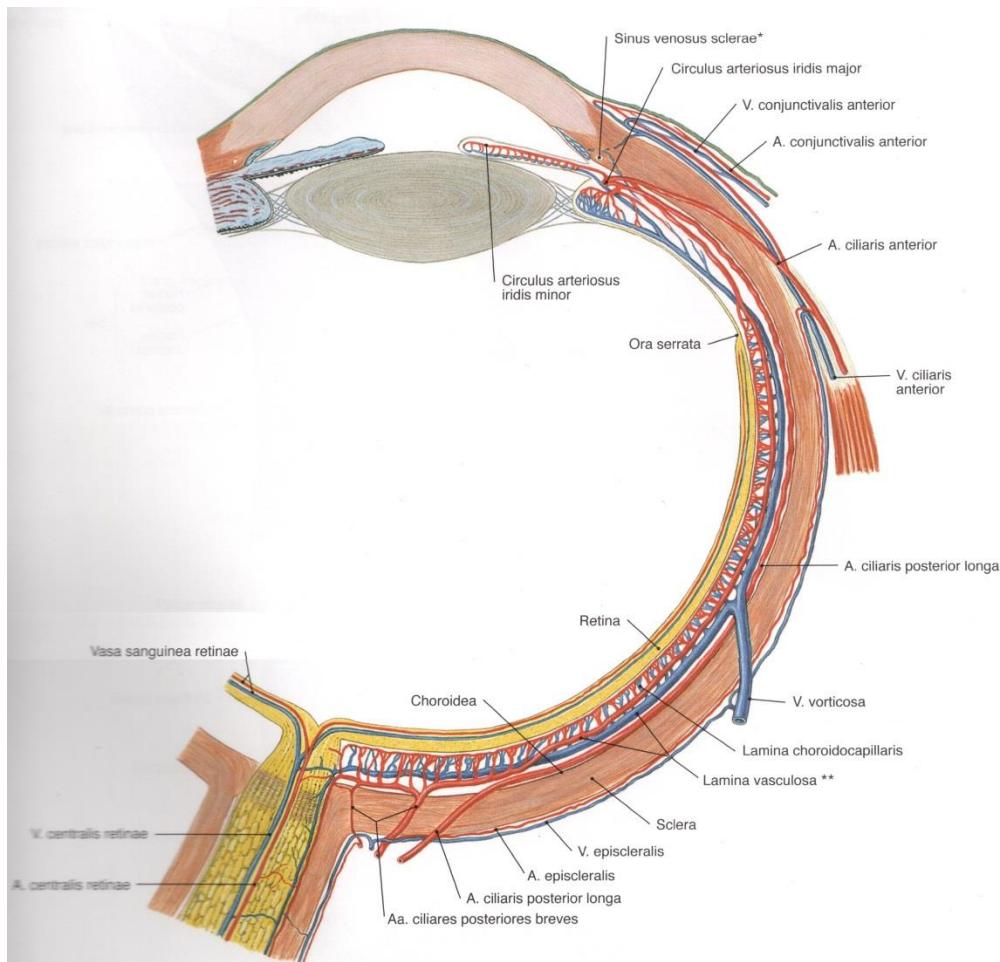


Abbildung 1: Der Augapfel im Durchschnitt (Putz und Pabst 2007)

Die Netzhaut besteht aus zehn Schichten. Die Membrana limitans interna bildet die Abgrenzung zum Glaskörper, darauf folgt eine Nervenfaserschicht mit

Axonen des dritten Neurons. In der Ganglienzellschicht liegen die Zellkerne der multipolaren Ganglienzellen des dritten Neurons, die innere plexiforme Schicht wird von den Synapsen zwischen dem zweiten und dritten Neuron gebildet. In der inneren Körnerschicht liegen die Horizontalkerne, die Zellkerne der bipolaren Nervenzellen des zweiten Neurons und die amakrinen Zellen. Die äußere plexiforme Schicht besteht wieder aus Synapsen zwischen Axonen des

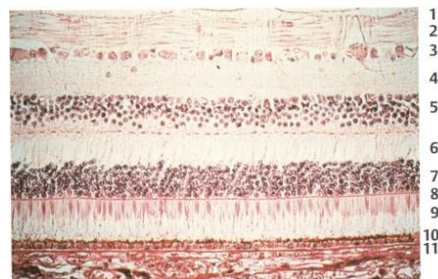
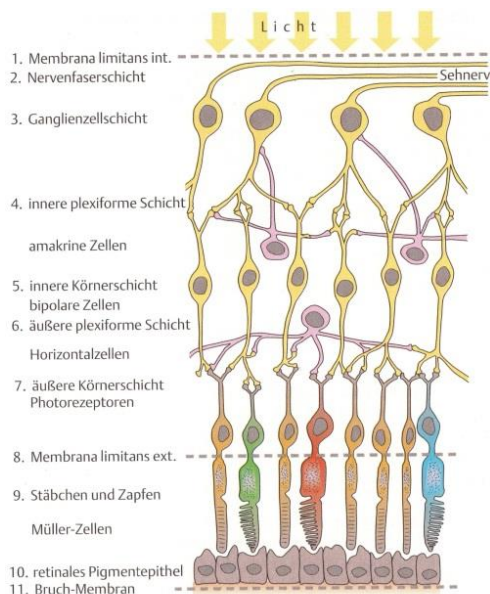


Abbildung 2: Histologie und Funktion der Netzhautschichten (Lang 2008)

ersten und Dendriten des zweiten Neurons. Die äußere Körnerschicht wird von den Zellkernen der Zapfen und Stäbchen gebildet. Sie sind das erste Neuron. Die Membrana limitans externa stellt die Grenze zu der eigentlichen Photorezeptorenschicht dar. (Lang 2008)

Das retinale Pigmentepithel bildet die äußerste Schicht der Netzhaut und gleichzeitig die äußere Blut-Retina-Schranke. Es besteht aus einer einfachen Schicht kubischer Zellen mit melanosomhaltigen, pigmentierten Anteilen und dient zusätzlich der Lichtabsorption. (Kanski und Bowling 2012) (siehe Abbildung 2)

Die inneren Schichten der Netzhaut werden durch die Zweige der Arteria centralis retinae versorgt. Die äußeren Schichten sind kapillarfrei und werden durch Diffusion

aus der Lamina choriocapillaris der Aderhaut versorgt.

Fast alle Systemerkrankungen können auch zu einer Beteiligung am Augapfel führen. Hierzu zählen beispielsweise Bluthochdruck, rheumatische Erkrankungen und Diabetes mellitus. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf Netzhautveränderungen durch Diabetes mellitus.

2.2 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus wird als eine Volkskrankheit mit einer steigenden Zahl an Betroffenen bezeichnet. 2007 lag die Prävalenz für Diabetes mellitus in der deutschen Bevölkerung bei 8,9%. Der Trend der letzten Jahrzehnte zeigt einen deutlichen Anstieg. Die Gründe dafür liegen zum einen in der Überernährung und Bewegungsarmut, zum anderen im demografischen Wandel, da die Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 im Alter zunimmt.

Über 90% der manifesten Diabetiker sind an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt. Dieser ist durch eine gestörte postprandiale Insulinsekretion und eine periphere Insulinresistenz bedingt. Dieser Diabetestyp ist nicht primär insulinabhängig und kann durch strikte Diät deutlich verbessert, zum Teil sogar geheilt werden. Nur bei einer fortgeschrittenen Erkrankung sind eine orale antidiabetische Behandlung und gegebenenfalls eine Insulingabe erforderlich. Eine begleitende Diätberatung sollte in allen Stadien erfolgen.

Circa 5-10% der Diabetiker leiden an einem Diabetes mellitus Typ 1. Diese Patienten weisen einen absoluten Insulinmangel auf, der meistens durch eine autoimmunologische β -Zell-Zerstörung in den Langerhansschen Inseln des Pankreas verursacht wird. Das Manifestationsalter liegt bei durchschnittlich zwölf bis 24 Jahren. Die Patienten sind auf regelmäßige Insulingaben angewiesen.

Für beide Patientengruppen ist das Therapieziel, eine normoglykämische Stoffwechsellage mit Nüchternblutzuckerwerten zwischen 80 und 110 mg/dl und einem Langzeitblutzuckerwert (HbA1c) von $< 7,0\%$ zu erreichen, sowie die Vermeidung von hypoglykämischen Krisen. Hat ein Patient dauerhaft erhöhte Blutzuckerwerte oder starke Schwankungen des Blutzuckers im Tagesverlauf können langfristige Schäden im ganzen Körper auftreten. (Herold und Mitarbeiter 2010)

2.2.1 Diabetische Retinopathie

Eine Langzeitfolge eines dauerhaft oder rezidivierend erhöhten Blutzuckerspiegels ist unter anderem die diabetische Retinopathie (DR), eine krankhafte Veränderung der Netzhaut. In den Industrieländern ist die diabetische Retinopathie die häufigste Erblindungsursache im erwerbsfähigen Alter. (Lang 2008) Somit hat die Behandlung der diabetischen Retinopathie neben dem Erhalt der Lebensqualität für den einzelnen Patienten auch eine wirtschaftliche Bedeutung für die Solidargemeinschaft.

Die Prävalenz der diabetischen Retinopathie wurde bis vor wenigen Jahren noch mit Werten bis zu 40 % der Diabetiker angegeben. Diese Zahlen wurden in den 70er bis 90er Jahren erhoben und stammten meistens aus den USA oder Großbritannien. In Deutschland wurde nur das stationäre Patientengut statistisch erfasst. Mittlerweile stehen auch in Deutschland große Datenmengen zu ambulanten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2 für die Berechnung der Prävalenzen zur Verfügung.

In zwei großen separaten Studien wurden von 1998 bis 2000 2.800 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2 der Volkswagen BKK und 2002 bis 2004 5.700 Patienten der Deutschen BKK auf Hinweise einer diabetischen Retinopathie untersucht. Hier zeigte sich eine Prävalenz von 15,7 % bzw. 10,6 %. Daten des Disease-Management-Programms für Diabetes der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein bestätigen diese Zahlen. In ihrem Qualitätssicherungsbericht von 2010 wurden 19.377 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 449.444 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 erfasst. Hier zeigte sich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 eine höhere Prävalenz der diabetischen Retinopathie mit 24,6 % bei einer Erkrankungsdauer von durchschnittlich 19 Jahren und einem durchschnittlichen HbA1c-Wert von 7,9 %. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zeigten sich ähnliche Prävalenzen wie in den zuvor genannten Studien von 10,7 % bei einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 10,3 Jahren und einem HbA1c-Wert von 7,0% im Durchschnitt. (Heller et al. 2014)

Die Inzidenz der diabetesbedingten Erblindungen wurde mit 0,2 bis 1,0 % angegeben. In älteren, nicht in Deutschland erhobenen Studien wurden visusbedrohende Verläufe in bis zu 10 % der Fälle beschrieben.

Die großen Unterschiede in den Angaben der Inzidenz haben mehrere Ursachen. Zum einen wurde die Primär- und Sekundärversorgung der Patienten deutlich verbessert, zum anderen fehlte zuvor eine gründliche Erfassung des Patientenguts mit Einschluss der ambulant betreuten Patienten mit Diabetes mellitus ohne Komplikationen.

Die Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus hängen von der Blutzuckereinstellung und der Dauer der Erkrankung ab (BVA und DOG 2011). Zusätzlich spielen Faktoren wie arterielle Hypertonie und Nikotinkonsum eine Rolle. (Heller et al. 2014)

Der Langzeitblutzuckerwert HbA1c ist prognostisch wichtig für die Entstehung einer diabetischen Retinopathie. Am Auge gilt „je tiefer der Blutzucker-Wert desto besser“ (Spital 2014a). Die ADVANCE- und ACCORD-Studien haben jedoch gezeigt, dass ein Zielwert von $\leq 6,0\%$ die Mortalität der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 erhöhen, so dass zur Zeit ein Zielwert von $\leq 7,0\%$ empfohlen wird. Dies muss jedoch für jeden Patienten individuell geprüft und angepasst werden.

Sind schon deutliche pathologische Umbauprozesse am Auge nachweisbar, ist das Fortschreiten der Erkrankung meistens nicht mehr durch eine reine Blutzuckeroptimierung aufzuhalten.

Die dauerhafte Hyperglykämie führt zu einer Mikroangiopathie. Durch Verdickung der Basalmembran der Kapillare, einem Perizytenverlust, der Proliferation von Endothelzellen und dem Verlust von vaskulären glatten Muskelzellen entsteht eine Kapillarrarefizierung mit Kapillarbettausfällen. In den minderperfundierten Arealen kommt es zu einer retinalen Hypoxie mit konsekutiver Gefäßneubildung. Zu den endogenen Wachstumsfaktoren gehören der vascular endothelial growth factor (VEGF), der insulin like growth factor (IGF1), der platelet-derived growth factor (PDGF) und der hepatocyte growth factor (HGF). Diese führen zur Entstehung von prä- und intraretinalen Gefäßen (Kanski und Bowling 2012), (Lang 2008). Die neuentstandenen Gefäße haben eine defekte Blut-Retina-Schranke, so dass eine kontinuierliche Leckage von diesen Gefäßproliferationen ausgeht. Dies kann zu einem

chronischen Netzhautödem in den betroffenen Arealen führen. Die neuen Gefäße sind deutlich fragiler, so dass durch Rupturen präretinale Blutungen entstehen können. Hierdurch kann es zu einem akuten massiven Visusabfall an dem Auge kommen. Die Leckagen sind gut mittels einer Fluoreszenzangiographie nachweisbar.

Nach neuen Erkenntnissen ist die diabetische Retinopathie nicht nur eine Vaskulopathie der Netzhaut, sondern auch eine Neuropathie, die durch neue, feinere Messverfahren deutlich vor einem Visusabfall detektiert werden kann. Dies bietet Möglichkeiten für eine frühe und gegebenenfalls sogar prophylaktische Therapie in der Zukunft. (Spital 2014a)

Die diabetische Retinopathie (DR) wird in zwei große Gruppen eingeteilt, in die nicht proliferative DR und die proliferative DR. Innerhalb dieser Gruppen gibt es verschiedene Stadien. Diese international gebräuchliche Einteilung geht auf die Airlie House Classification zurück. (Lang 2008) Für Deutschland wurde kürzlich die Nationale Leitlinie in aktueller Form herausgegeben, in der diese Einteilung bestätigt wurde. (Ärztekammern 2015)

Bei der nicht proliferativen diabetischen Retinopathie werden drei Stadien unterschieden: ein mildes, ein mäßiges und ein schweres Stadium (siehe Tabelle 1). Im milden Stadium ist mindestens ein Mikroaneurysma am Fundus nachweisbar. Ein mäßiges Stadium besteht, wenn leichte intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA) in vier Quadranten, mittelschwere Blutungen in zwei bis drei Quadranten und/oder venöse Gefäßkaliberschwankungen in einem Quadranten nachweisbar sind. Von einer schweren nicht proliferativen diabetischen Retinopathie spricht man, wenn in allen vier Quadranten mittelschwere Blutungen, venöse Gefäßkaliberschwankung in zwei Quadranten und/oder mittelschwere IRMA in einem Quadranten auftreten. (siehe Abbildung 3)

Stadium	Veränderung an der Netzhaut
mild	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mindestens ein Mikroaneurysma
mäßig	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leichte intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA) in 4 Quadranten ▪ Mittelschwere Blutungen in 2-3 Quadranten ▪ Schwankungen des venösen Gefäßkalibers in einem Quadranten
schwer	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mittelschwere Blutungen in 4 Quadranten ▪ Schwankungen des venösen Gefäßkalibers in 2 Quadranten ▪ Mittelschwere IRMA in einem Quadranten

Tabelle 1: Stadien der nicht proliferativen diabetischen Retinopathie (Lang 2008) (Ärzttekammern 2015)

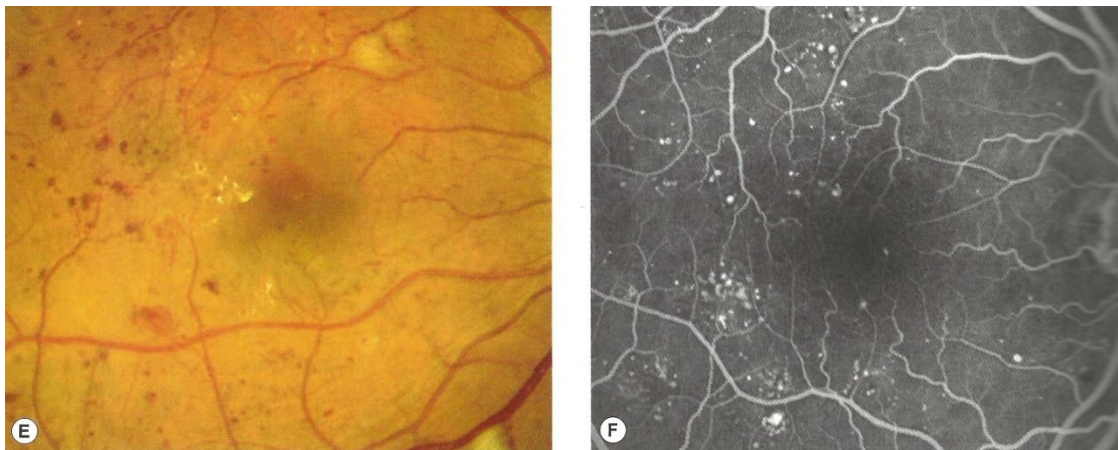


Abbildung 3: Nicht proliferative diabetische Retinopathie, Fundusfoto und Angiographiebild (Kanski und Bowling 2012)

Die proliferative diabetische Retinopathie wird ebenfalls in drei Stadien unterteilt: ein mildes, ein mäßiges und ein Hochrisiko-Stadium (siehe Tabelle 2). Im milden Stadium sind nicht papilläre Gefäßneubildungen kleiner als eine halbe Papillenfläche in einem oder mehreren Quadranten nachweisbar. Von einem mäßigen Stadium wird gesprochen, wenn nicht papilläre Gefäßneubildungen gleich oder größer einer halben Papillenfläche in einem oder mehreren Quadranten auftreten und/oder eine papilläre Gefäßneubildung

von weniger als einem Viertel bis Drittel der Papillenfläche nachweisbar ist. Als Hochrisiko-Stadium gilt jede diabetische Retinopathie mit einer Glaskörperblutung aus jeglicher Art von Gefäßneubildung oder eine papilläre Neovaskularisation von über einem Drittel der Papillenfläche.

(siehe Abbildung 4)

Stadium	Veränderung an der Netzhaut
mild	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nicht papilläre Gefäßneubildung $< 0,5$ Papillenfläche in 1 oder mehreren Quadranten
mäßig	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nicht papilläre Gefäßneubildung $\geq 0,5$ Papillenfläche in 1 oder mehreren Quadranten ▪ Papilläre Gefäßneubildung $< \frac{1}{3} - \frac{1}{4}$ Papillenfläche
Hochrisiko	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Papilläre Gefäßneubildung $\geq \frac{1}{3} - \frac{1}{4}$ Papillenfläche ▪ Glaskörperblutung mit jeglicher Art von Gefäßneubildung

Tabelle 2: Stadien der proliferativen diabetischen Retinopathie (Lang 2008)

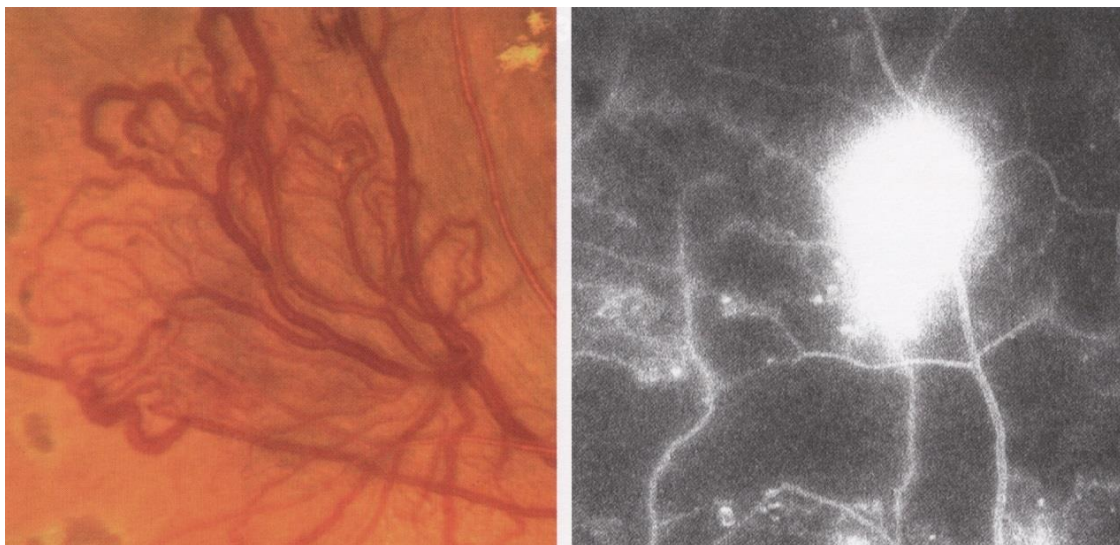


Abbildung 4: proliferative diabetische Retinopathie, Fundusfoto und Angiographiebild (Kanski und Bowling 2012)

Patienten mit schwerer diabetischer Retinopathie und ausgeprägter retinaler Hypoxie können eine Rubeosis iridis entwickeln. Dies sind Gefäßproliferationen im Bereich der Iris (Regenbogenhaut). Durch die Verlegung des Kammerwinkels kann dies zu einem Sekundärglaukom und im Extremfall zu einem akuten Glaukomanfall des Auges führen.

Patienten mit Diabetes mellitus sollten bei der Erstdiagnose des Diabetes eine Kontrolluntersuchung bei einem Augenarzt erhalten. Sollte dort kein ophthalmologisches Risiko und kein allgemeines Risiko festgestellt werden, wird eine erneute Kontrolle nach zwei Jahren empfohlen. Bei erhöhtem Risiko wird die Kontrolle nach einem Jahr empfohlen. (AWMF 2015)

Bei Patienten mit einer bekannten diabetischen Retinopathie wird je nach Befundschwere eine Kontrolle alle drei bis zwölf Monate empfohlen. Die Kontrollintervalle werden von dem behandelnden Augenarzt bestimmt.

Bei Kindern wird eine Screeninguntersuchung ab dem elften Lebensjahr oder bei einer Erkrankungsdauer von mehr als fünf Jahren empfohlen. Im Falle einer Schwangerschaft sollte eine Untersuchung direkt nach der Feststellung der Schwangerschaft erfolgen, sowie alle drei Monate darauf folgend. Sollte während der Schwangerschaft eine diabetische Retinopathie auftreten oder fortschreiten, muss der behandelnde Augenarzt die Kontrollabstände bestimmen.

Bei geplanter oder nach schneller, deutlicher Blutzuckersenkung besteht die Gefahr eines „early worsening“. Hier sollte ebenfalls eine kurzfristige augenärztliche Kontrolle erfolgen. (Hammes et al. 2013)

Die Kontrollen bestehen aus einer kurzen Anamnese über subjektive Veränderungen oder Sehverschlechterungen, die Blutzuckereinstellung und allgemeine Probleme durch die Diabeteserkrankung. Danach werden bei jeder Vorstellung der Visus erhoben, der vordere Augenabschnitt und die Netzhaut in Mydriase beurteilt. Bei stabilem Visus und unauffälligem ophthalmoskopischen Befund wird eine Kontrolle nach 24 Monaten empfohlen, bei vorhandenen Allgemeinrisiken, wie zum Beispiel arterieller Hypertonie, in zwölf Monaten. (AWMF 2015)

Bei einer Visusverschlechterung oder Aktivitätszeichen einer diabetischen Retinopathie am Fundus sind eine Optische Kohärenztomographie (OCT) und eine Fluoreszenzangiographie (FAG) indiziert. Die OCT-Untersuchung dient der zentralen Netzhautdickenbestimmung. Hierdurch sind auch geringe, ophthalmoskopisch nicht detektierbare Wassereinlagerungen (Ödeme) in der Netzhaut nachweisbar. Die Fluoreszenzangiographie dient der Gefäßdarstellung im Auge. Hiermit lassen sich auch schon geringe Gefäßveränderungen nachweisen.

Bei Nachweis einer schweren nicht proliferativen oder einer proliferativen diabetischen Retinopathie, sowie bei einer Rubeosis iridis ist eine Augeninnendruckmessung erforderlich. Sollte der Patient eine Glaskörperblutung im Rahmen einer proliferativen diabetischen Retinopathie haben, muss die Netzhautanlage mittels Sonographie sichergestellt werden.

2.2.2 Diabetisches Makulaödem

Das diabetische Makulaödem entsteht durch eine Störung der Blut-Retina-Schranke der perifovealen Gefäße und kann in jedem Stadium der diabetischen Retinopathie auftreten. In den ETDRS-Studien wurden folgende Kriterien für ein klinisch signifikantes Makulaödem festgelegt (Nentwich et al. 2010a):

- ein Ödem innerhalb von 500 µm um die Foveola oder
- harte Exsudate innerhalb von 500 µm um die Foveola und retinales Ödem oder
- ein Ödem ≥ 1 Papillendurchmesser innerhalb eines Papillendurchmessers um die Foveola (Nentwich et al. 2010b)

Die modernere Einteilung des diabetischen Makulaödems unterscheidet zwei Formen, das „center-involving macular edema“ und das „non-center-involving macular edema“. (Nentwich et al. 2010b, Nentwich und Ulbig 2013)

2.2.3 Therapie der diabetischen Retinopathie

Die Indikation zur Therapie der diabetischen Retinopathie besteht für alle Stadien der proliferativen diabetischen Retinopathie. Bei einer schweren nicht proliferativen diabetischen Retinopathie muss der behandelnde Arzt zwischen dem sofortigen Therapiebeginn und einer engmaschigen Kontrolle abwägen. Hier spielen sowohl das klinische Bild, als auch der Allgemeinzustand des Patienten eine große Rolle.

In der „Diabetic Retinopathy Study“ und der umfangreichen „Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)“ (1991a) wurde in den achtziger Jahren die Effektivität einer frühen Photokoagulation der Netzhaut bei diabetischer Retinopathie geprüft und bewiesen. Eine panretinale Laserkoagulation gilt bis heute als Goldstandard der Therapie einer fortgeschrittenen diabetischen Retinopathie. (Spital 2014b)

Bei massiven Glaskörperblutungen aus den Proliferationen mit Visusabfall sollte zuerst die spontane Resorption abgewartet werden. Wenn sich die Glaskörpertrübungen von alleine auflösen, kann nach einigen Wochen eine dichte panretinale Laserbehandlung erfolgen. Zeigen die Blutungen keine oder eine nicht ausreichende Resorptionstendenz, müssen die Trübungen im Rahmen einer Vitrektomie entfernt werden. Diese Operation kann in Peribulbäranästhesie oder Vollnarkose erfolgen. Dabei wird der Glaskörper entnommen und die periphere Netzhaut intensiv gelasert. Sollten Traktionen durch die Proliferationen entstanden sein, können diese intraoperativ entfernt werden. Das Partnerauge sollte gründlich untersucht werden und ggf. erstmalig oder ergänzend gelasert werden, um dort eine Blutung zu verhindern.

Bei Patienten mit weit fortgeschrittenen diabetischen Veränderungen am Auge können trotz einer dichten panretinalen Laserbehandlung die Proliferationen fortschreiten. In diesen Fällen ist eine Kryokoagulation der peripher gelegenen Netzhautareale möglich. Mittels Kältesonde erfolgt eine Verödung des Pigmentepithels von außen.

Als panretinale Laserbehandlung gelten 1.200 bis 2.000 Laserherde von den temporalen Gefäßbögen bis in die Peripherie, die üblicherweise in drei bis vier

Sitzungen appliziert werden. Die Herdgröße kann je nach Größe der zu koagulierenden Fläche zwischen 200 und 500 µm variiert werden, wobei immer ein vergrößernder Faktor von 1,3 bis 2,0 durch das Kontaktglas bedacht werden muss. Die Laserenergie wird so dosiert, dass an der koagulierten Stelle eine mäßige Weißfärbung der Netzhaut entsteht. Die Laserenergie geht durch die inneren Netzhautschichten und wird erst von dem Pigmentepithel absorbiert. Hier entsteht aus dem Laserlicht Wärme, die sich vertikal und horizontal ausbreitet und dabei auch in äußeren Schichten der Retina koaguliert. (Lanzetta 2008) Durch die Behandlung sinkt der Sauerstoffbedarf der Netzhaut, so dass weniger angiogene Stoffe ausgeschüttet werden. Eine erfolgreiche Laserbehandlung führt zur Involution der Gefäßproliferationen. Da Rezidive selbst bei anfänglichem Erfolg der Therapie möglich sind, sind regelmäßige Kontrollen auch nach der Behandlung dringend erforderlich. (Kanski und Bowling 2012)

Bei Verwendung von zu hoher Energie werden auch die inneren Netzhautschichten geschädigt, wodurch ein irreversibler Funktionsverlust an der behandelten Netzhautstelle entsteht. Trotz vorsichtiger Koagulation sind laserbedingte Gesichtsfelddefekte mit einer Einschränkung des Nacht- und Farbsehens möglich. Zusätzlich kann die Laserkoagulation die Bildung einer epiretinalen Gliose induzieren.

Für die Visusprognose entscheidend ist die Beteiligung der Makula in Form eines Makulaödems, einer Ansammlung von Flüssigkeit innerhalb der zentralen Netzhautschichten.

Bis 2012 war die Behandlung eines chronischen Makulaödems nur mit einer fokalen Lasertherapie oder einer Gridlaserkoagulation möglich. Bei der fokalen Laserbehandlung werden mit kleinen Spotgrößen von 50 bis 100 µm und reduzierter Expositionszeit gezielt Mikroaneurysmen im Bereich zwischen 500 µm und 3000 µm um die foveoläre avaskuläre Zone (FAZ) herum verödet. Bei der Gridlaserkoagulation werden ebenfalls kleine Laserherde mit wenig Energie und reduzierter Expositionszeit mit einer Spotgröße Abstand als Gitter über zentrale, verdickte, diffus ödematöse Netzhautareale im Abstand von 500 µm von der FAZ entfernt verabreicht. (Heimann 2010)

Die Erfolge waren zwar statistisch signifikant, ein Visusanstieg war jedoch selten. Als Erfolg wurde das Verhindern eines weiteren Visusverlustes gewertet. Seit 2012 hat sich zunehmend die Therapie mit intravitreal applizierten Anti-VEGF-Medikamenten für das „center-involving“ Makulaödem etabliert. (Nentwich et al. 2010b),(Nentwich und Ulbig 2013) Hierbei wird ein monoklonales Antikörperfragment gegen den Wachstumsfaktor VEGF-A direkt in den Glaskörper des betroffenen Auges gespritzt. Mit dieser Therapie waren erstmalig auch deutliche Verbesserungen der Sehkraft zu verzeichnen.

Die Patientenrekrutierung für die Studie erfolgte von August 2010 bis Juli 2012. Zu diesem Zeitpunkt waren die fokale Laserkoagulation und die Gridlaserkoagulation der Goldstandard zur Behandlung eines klinisch signifikanten Makulaödems (CSMÖ). Laut Empfehlung der Fachgesellschaft sollten alle Patienten mit einem CSMÖ, unabhängig von der Sehschärfe, einer fokalen Laserbehandlung vor einer panretinalen Laserbehandlung zugeführt werden, da dadurch das Risiko eines schwellungsbedingten Sehverlustes um 50 % gesenkt werden konnte. (Lang 2008)

2.3 Lasertherapie

In der Medizin kommen verschiedene Lasertypen zur Anwendung. Das Wort LASER steht für Light Amplification by stimulated Emission of Radiation. Theodore Maiman entwickelte 1960 den ersten Rubinlaser, ein Jahr darauf wurde der erste Gaslaser präsentiert. Wenig später kamen Halbleiter zur Anwendung. Auch heute unterliegt die Lasertechnologie noch einer ständigen Weiterentwicklung.

Das Prinzip der Laserstrahlenerstellung ist immer ähnlich: Zuerst wird einem Stoff Energie zugeführt. Dieser Stoff kann fest, flüssig oder auch gasförmig sein. Die zugeführte Energie in Form von Wärme oder intensivem Licht führt zur Anregung der Elektronen in den Atomen oder Molekülen und versetzt sie in ein höheres Energieniveau. Dieser Zustand hält nur sehr kurz an. Wenn das Elektron auf sein altes Energieniveau zurückfällt, wird Energie als elektromagnetische Strahlung (Photon) frei gesetzt. Das Photon breitet sich dann in dem Stoff aus. Wenn es mit einem angeregten Elektron zusammenstößt, wird es absorbiert. Durch die Absorption werden zwei Photonen freigesetzt, die dieselbe Wellenlänge haben wie das absorbierte Photon. In einem Medium mit vielen angeregten Elektronen kommt es zu einer Kettenreaktion. Hierdurch entsteht ein kontinuierlich stärker werdendes Lichtbündel. Mit Hilfe von zwei Spiegeln werden die frei gesetzten Photonen wieder in das Medium geleitet, wodurch eine stehende Welle entsteht. Um den entstandenen Laserstrahl nutzen zu können, muss einer der beiden Spiegel einen nicht hundertprozentigen Reflexionsgrad besitzen, so dass die stehende Welle teilweise in eine Richtung austreten kann. (Kurnaz 2004)

In der vorliegenden Studie wurde ein Koagulationslaser der Firma Zeiss verwendet. Der VISULAS 532s *VITE*-Laser ist ein frequenzverdoppelter Festkörperlaser mit Kristallen aus Neodym-Yttrium-Aluminium-Granat (Nd:YAG-Laser), der zur Laserbehandlung am Auge entwickelt worden ist.

Der VISULAS 532s-Laser ist seit 2001 auf dem Markt. Bei diesem Gerät wird bei der Behandlung jeder einzelne Lasereffekt von dem Arzt manuell ausgelöst. Seit 2009 ist dieser Laser auch mit einer „*VITE*-Option“ erhältlich. Diese Option ermöglicht dem behandelnden Arzt, halbautomatisiert eine Kaskade von Laserherden zu setzen. Die einzelnen Herde werden mit verkürzter Pulsdauer

und höherer Energie verabreicht, so dass mehr Herde pro Zeiteinheit gegenüber der Einzelschuss- (singlespot) Methode verabreicht werden können. Der Operateur kann von zwei bis zu zwölf Herden pro Knopfdruck selektieren. Zudem kann die Form des Zielstrahls angepasst werden, so dass die Kaskaden linear, diagonal oder bogenförmig gesetzt werden können.

In einer vorausgehenden Studie „*Panretinale Laserkoagulation mit reduzierter Pulsdauer – erste Erfahrungen mit linearen Multispotkaskaden*“ von A. Röckl und M. Blum (Röckl und Blum 2012) wurde der zeitliche Aufwand und das Schmerzempfinden bei Patienten mit der multispot-Behandlung im Vergleich zu Patienten mit einer singlespot-Behandlung gemessen. Die Studie zeigte eine Zeitersparnis von 33 % in der Gruppe mit multispot-Behandlung im Vergleich zu der Gruppe mit singlespot-Behandlung, sowie deutlich geringere subjektive Schmerzangaben von 1,3 % statt 46,1 %.

3 Ziele der Arbeit

Die Laserbehandlung mit der singlespot-Methode wird seit über 40 Jahren angewendet, so dass viele Studien und Erfahrungsberichte zu Pulsdauer und Energieniveau zur Verfügung stehen.

Die multispot-Option ist ein relativ neues Verfahren für das bisher nur wenige Berichte über die Langzeitwirkung der Behandlung zur Verfügung stehen. In der vorliegenden, prospektiven Studie sollte überprüft werden, ob die multispot-Behandlung genauso effektiv ist, wie die erprobte singlespot-Behandlung. Es handelt sich um eine Nichtunterlegenheitsstudie („non-inferiority trial“).

Die Studie wurde als monozentrische, prospektive, randomisierte, einfach verblindete klinische Studie geplant und durchgeführt. Die Studie ist eine Pilotstudie, um mit einer relativ kleinen Patientenzahl die notwendige Fallzahl für eine große, prospektive, randomisierte Studie über fünf Jahre mit evidenzbasierter Aussage abschätzen zu können.

4 Methodik

In einer monozentrischen, prospektiven, randomisierten, einfach verblindeten Studie wurden mit Genehmigung der Ethikkommission der Landesärztekammer Thüringen, nach Aufklärung und Einwilligung der Patienten, Augen mit proliferativer diabetischer Retinopathie mit einer Laserkoagulation behandelt und nachkontrolliert. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden streng gefasst, um Rückschlüsse für die Rekrutierung für eine große Studie ziehen zu können.

Es wurden 36 Augen von 29 Patienten von August 2010 bis Juli 2012 mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und 2 und einer proliferativen diabetischen Retinopathie rekrutiert, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und mit dem VISULAS 532s *VITE* Laser der Firma Zeiss randomisiert mit singlespot- oder multispot-Laser behandelt. Eine Nachkontrolle wurde nach drei, sechs, zwölf und 18 Monaten geplant.

4.1 Auswahl der Patienten (Einschlusskriterien)

In dem Zeitraum von August 2010 bis Juli 2012 wurden 29 Patienten rekrutiert, die von niedergelassenen Augenärzten zur Diagnostik und Therapie einer diabetischen Retinopathie in die Augenklinik des Helios Klinikums Erfurt mit der Frage der Indikation zur Laserkoagulation überwiesen wurden.

Eingeschlossen wurden Augen,

- bei denen fluoreszenzangiographisch eine proliferative diabetische Retinopathie nachzuweisen war, die eine Photokoagulation erfordert
- die noch nicht oder vor mehr als einem Jahr peripher gelasert wurden
- von Patienten, die älter als 18 Jahre waren.

Ausschlusskriterien waren

- Tremor
- Trübung der optischen Medien, die die Laserbehandlung behindert
- akute Entzündung am Auge
- ungenügende Compliance des Patienten.

4.2 Voruntersuchung

Standardmäßig erhielten alle Patienten neben der Anamnese eine Bestimmung des bestkorrigierten Visus, eine objektive Refraktion, eine Messung des Augeninnendrucks, eine Spaltlampenuntersuchung, eine Fundoskopie in Mydriase, eine OCT der zentralen Netzhaut, sowie eine Fluoreszenzangiographie.

4.2.1 Visus

Die Prüfung des bestkorrigierten Fern-Visus erfolgte mit dem Gerät der Firma Möller-Wedel, Haag-Streit Company, M2000 und Block Optic Ltd. POLAPHOR Multitest in standardisierten logarithmischen Visusstufen.

4.2.2 Spaltlampenuntersuchung / Ophthalmoskopie

Die morphologische Untersuchung der Augen erfolgte mittels Spaltlampenmikroskop SL 160 der Firma Zeiss und einer 78-D-Volk-Lupe. Hierbei wurde zuerst der vordere Augenabschnitt beurteilt mit Stellung und Reizzustand der Lider, Reizzustand und Durchblutung der Bindehaut, Hornhautbeschaffenheit, Tiefe und Reizzustand der Vorderkammer, Beurteilung der Iris zum Ausschluss einer Rubeosis iridis und Beurteilung der Pupillenfunktion. Wenn der vordere Augenabschnitt unauffällig war, erfolgte die Mydriase beider Pupillen mit Mydrum®-Augentropfen der Firma Bausch & Lomb (5 mg Tropicamid auf 1 ml Augentropfen) und Neosynephrin-POS® 5 % der Firma URSAPHARM (Phenylephrinhydrochlorid).

In Mydriase erfolgte die Beurteilung der Linse mit Einstufung der Linsentrübung und Stadien der Kernsklerose, Rindentrübung und hinteren Schalentrübung. Mittels einer 78-D-Volk-Lupe erfolgte die Beurteilung des Fundus. Hier wurden zuerst die Papille, die Gefäßbögen und die Makula beschrieben, dann wurde

die peripher Netzhaut auf Zeichen einer diabetischen Retinopathie oder andere Pathologien untersucht.

4.2.3 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die Darstellung der zentralen Netzhaut und die Netzhautdickenmessung erfolgte mit Fast-Macular-Map-Aufnahmen der Stratus OCT der Firma Zeiss. Gemessen wurde jeweils die foveale Dicke in den Einzel-Scans. Die Dickenangaben in der Mapping-Darstellung wurden bewusst nicht gewählt, da es hierbei durch exzentrische Fixation zum Teil zu Falschangaben kommen kann.

Alle Patienten erhielten vor der Laserbehandlung eine Netzhautdickenuntersuchung mittels OCT. Bei Patienten mit klinisch signifikantem Makulaödem erfolgte eine zentrale Gridlaserbehandlung zwei bis vier Wochen vor Beginn der panretinalen Laserkoagulation. Der Verlauf des Visus und der Makuladicke dieser Patienten wurde in der Auswertung separat bewertet.

4.2.4 Fluoreszenzangiographie (FAG)

Die Farbstoffuntersuchung wurde an der Funduskamera FF450 der Firma Zeiss durchgeführt. In der Fluoreszenzangiographie werden ein Erregerfilter und ein Sperrfilter eingesetzt. Durch den Erregerfilter fällt nur blaues Licht auf die Netzhaut, dies verursacht die Fluoreszenz im Fluorescein. Der Sperrfilter hält den blauen Lichtanteil zurück, so dass von der Kamera nur das Fluoreszenzbild aufgenommen wird. (Lang 2008)

Nach Aufklärung anhand eines proCompliance Aufklärungsbogens „Angiografie am Auge“, Anfertigung eines zentralen Fundusbildes und intravenöser Applikation des Farbstoffes Fluorescein Alcon® 10 % 5 ml erfolgte die Fluoreszenzangiographie.

Dabei wurde zuerst der zentrale Fundus dargestellt, um die zentrale Füllung der Gefäße und die Arm-Retina-Zeit zu bestimmen. Die Zeit zwischen der

Farbstoffapplikation über eine Vene in der Hand und dem ersten Nachweis von Farbstoff in der Zentralarterie des Auges sollte weniger als 20 Sekunden betragen. Diese Messung ist immer nur an einem Auge des Patienten pro Untersuchung möglich. Danach ist der Farbstoff als Hyperfluoreszenz zuerst in den Arterien, dann im Kapillarbett und dann in den Venen nachweisbar. Man unterteilt die Phasen in der FAG in eine arterielle Phase, eine lamelläre Phase, eine venöse Phase und eine Spätphase. In der Untersuchung wurden nach dem Aufleuchten der zentralen Arterien periphere Fundusaufnahmen des einen Auges in allen Blickrichtungen gemacht. Danach erfolgten die Aufnahmen des zentralen und peripheren Fundus des anderen Auges. Circa sieben bis zehn Minuten nach der Farbstoffapplikation erfolgten die Aufnahmen der Spätphase an beiden Augen.

Man unterscheidet auf den FAG-Bildern Fensterdefekte, Pooling, Leckage und Anfärbung. Bei der proliferativen diabetischen Retinopathie kommt es zum Austritt von Fluorescein aus den präretinalen Neovaskularisationen. Die lokalen Hyperfluoreszenzen nehmen mit der Zeit deutlich an Größe und Intensität zu und sind damit gut von Hyperfluoreszenzen anderer Genese unterscheidbar. (Kanski und Bowling 2012)

4.3 Indikationsstellung

Die Indikation zur Laserkoagulation wurde von einem Facharzt für Augenheilkunde anhand der klinischen Untersuchung und der FAG-Bilder gestellt. Laut der „Leitlinie Nr. 20 Diabetische Retinopathie“ der BVA und DOG sollte bei einer proliferativen Retinopathie in der Regel eine Laserbehandlung erfolgen. Bei schwerer nicht proliferativer Retinopathie ist oft ebenfalls eine Laserbehandlung erforderlich. (BVA und DOG 2011)

Die Patienten wurden über die Möglichkeit, an der Studie teilzunehmen, aufgeklärt. Nach Einwilligung des Patienten in die Teilnahme erfolgte die randomisierte Einteilung in einen Behandlungsarm. Es wurden zwei bis fünf Termine für die ambulante panretinale Laserbehandlung der Netzhaut vereinbart. Die Lasersitzungen erfolgten (bei Einschluss beider Augen im Wechsel) in einem Zeitraum von zwei bis fünf Wochen. Die Patienten blieben verblindet gegenüber der verwendeten Lasermethode.

4.4 Laserbehandlung

Nach Aufklärung und Einwilligung der Patienten für die Laserbehandlung wurde das zu behandelnde Auge mittels Mydrum®-Augentropfen der Firma Bausch & Lomb (5 mg Tropicamid auf 1 ml Augentropfen) und Neosynephrin-POS® 5 % der Firma URSAPHARM (Phenylephrinhydrochlorid) in Mydriase versetzt.

Für die Oberflächenanästhesie des Auges wurde Proparacain-POS® 0,5 %-Augentropfen der Firma URSAPHARM (Proxymetacainhydrochlorid) verwendet. Das mit Methocel 2 %-Gel der Firma OmniVision benetzte Widefield-Kontaktglas wurde auf das Auge aufgesetzt.

Die Laserkoagulation erfolgte mit dem VISULAS 532s *VITE*-Laser der Firma Zeiss. Bei der singlespot-Methode wurde eine Pulsdauer von 100 ms und eine Herdgröße von 200 µm (entspricht 300 µm auf der Netzhaut mit Widefield-Kontaktglas) verwendet. Bei der multispot-Methode wurde eine Pulsdauer von 20 ms und eine Herdgröße von 200 µm (entspricht 300 µm auf der Netzhaut mit Widefield-Kontaktglas) verwendet. Die Laserleistung wurde so gewählt, dass eine moderate Weißfärbung der Lasereffekte entstand. Ziel war eine panretinale Laserkoagulation. Die Gesamtzahl der Herde sowie die Anzahl der Sitzungen pro Auge waren dabei abhängig davon, ob in früheren Sitzungen bereits eine Laserbehandlung stattgefunden hat.

Die Patienten wurden gebeten die Schmerzen bei der Behandlung auf einer Schmerzskala von 0 bis 10 zu bewerten. Anschließend wurde ein Fundusbild der gelaserten Fläche angefertigt. (siehe Abbildung 5)

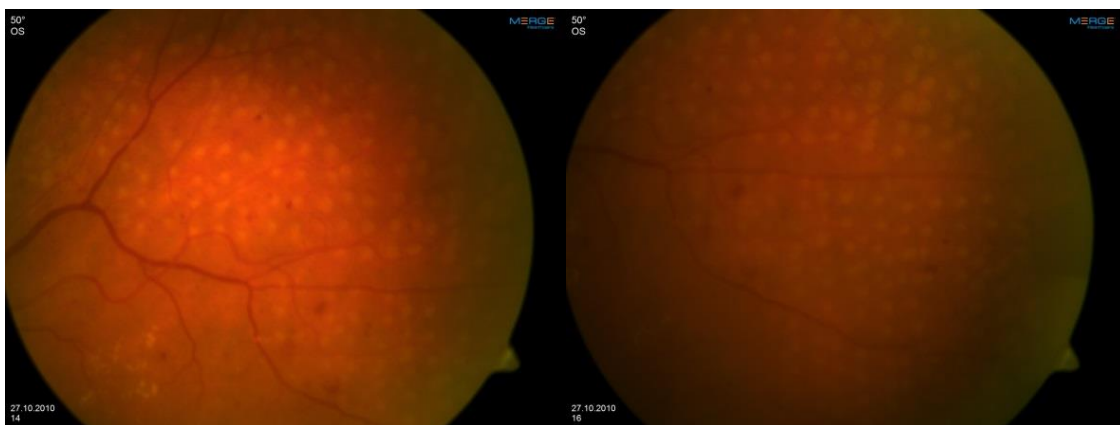


Abbildung 5: Fundusaufnahme nach Laserbehandlung

Bei gleichzeitigem Vorliegen einer koagulationsbedürftigen diabetischen Makulopathie erfolgte ca. vier Wochen vor der peripheren Koagulation eine fokale oder Grid-Laserbehandlung am hinteren Pol.

4.5 Nachkontrolle und Folgebehandlung

Die Patienten wurden im Abstand von drei, sechs, zwölf und 18 Monaten nach der letzten Laserbehandlung nachkontrolliert. Dabei wurde der BCVA erhoben, das Auge klinisch untersucht, eine OCT (Netzhautdickenbestimmung) und eine FAG (Fluoreszenzangiographie) durchgeführt. In Abhängigkeit vom klinischen Befund und der Angiographie wurde das weitere Procedere festgelegt: Verlaufskontrolle, eine ergänzende Photokoagulation der peripheren Netzhaut, Kryobehandlung, intravitrale operative Medikamentengabe (IVOM) oder eine pars plana Vitrektomie (PPV). Der Nachkontrollzeitraum wurde im März 2013 beendet.

4.6 Einsatz von „Readern“

Zwei Fachärzte für Augenheilkunde erhielten separat voneinander eine verblindete Zusammenstellung der FAG-Aufnahmen der Voruntersuchung und der Kontrollen aller Patienten. Anhand der Bilder bewerteten sie, ob sich der Befund im Vergleich zum Vorbefund nach drei, sechs, zwölf und 18 Monaten gebessert hat, verschlechtert hat oder gleich geblieben ist. Zusätzlich bestand die Option „nicht beurteilbar“ anzukreuzen. (siehe Abbildung 6)

In die Liste der auszuwertenden Bilder wurden FAG-Aufnahmen von den Patienten aus der Kontrollgruppe eingefügt, die mit der singlespot-Methode gelasert wurden, um die Reader nicht durch die Behandlungsmethode zu beeinflussen.

Patientennummer:					
	Progredienz	idem	Rückgang	keine NVs nachweisbar	nicht beurteilbar
nach 3 Monaten					
nach 6 Monaten					
nach 12 Monaten					
nach 18 Monaten					

Abbildung 6: Bewertungsbogen der Reader

4.7 Datenerhebung

Die Rekrutierung, Behandlung und Nachbeobachtung der Patienten erfolgte in einer monozentrischen, prospektiven, klinischen Studie in der Augenklinik des Helios Klinikums Erfurt. Dabei wurden folgende Daten der Patienten erhoben:

- **Stammdaten** der Patienten (Name, Alter und Geschlecht)
- **Art des diabetischen Grundleidens:**
Primär oder nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus
- **Präinterventionell und bei der Nachkontrolle:**
 - **Visus** in logarithmischen Stufen:
Lichtschein, Lichtprojektion, Handbewegung, Fingerzählen; 0,08; 0,1; 0,125; 0,16; 0,2; 0,25; 0,32; 0,4; 0,5; 0,63; 0,8; 1,0; 1,25
 - **Klinische Beurteilung des Stadiums der PDR** (siehe Tabelle 2)
 - **OCT:** Zentrale Netzhautdicke in Mikrometer
 - **Fluoreszenzangiographie:** (siehe Tabelle 3)

Grad der Regression	Bedeutung
-1	Verschlechterung gegenüber dem Vorbefund
0	Befund unverändert
1	Rückgang gegenüber dem Ausgangsbefund
2	Neovaskularisationen nicht mehr nachweisbar

Tabelle 3 Grad der Regression der Neovaskularisationen

- **Interventionell**

- **Messgrößen der Laserbehandlung:**

- Lasermodus: *VITE*
 - Gelasertes Areal: oben, unten, nasal, nasal oben, nasal unten, temporal, temporal oben, temporal unten, panretinal
 - Anzahl der Laserherde
 - Leistung in Watt [W]
 - Pulsdauer in Sekunden [s]
 - Herdgröße in Mikrometer [μm]
 - Schmerzen: Skala von 0 bis 10
 - Komplikationen: keine, Blutung, Abbruch wegen Schmerzen

4.8 Datenverarbeitung

Die Auswertung der Studie erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel 2010. Die statistische Beratung erfolgte durch die Diplom-Statistikerin Frau Hiltrud Niggemann. In der statistischen Auswertung war durch die hohe Ausfallquote in der Kontrollgruppe kein statistischer Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen möglich. Die Auswertung erfolgte deshalb deskriptiv.

5 Ergebnisse

Patientengut

In die Studie wurden insgesamt 36 Augen von 29 Patienten eingeschlossen. Es wurden 19 rechte und 17 linke Augen eingeschlossen.

Die Patientengruppe schloss 17 Männer und zwölf Frauen im Alter von 33 bis 80 Jahren ein. Das durchschnittliche Alter betrug 61,3 Jahre. Bei drei der 29 Patienten lag ein Diabetes mellitus Typ 1 vor, die restlichen 26 Patienten hatten ein Diabetes mellitus Typ 2.

Bei zwölf der 36 eingeschlossenen Augen lag eine milde proliferative diabetische Retinopathie vor, 13 Augen zeigten eine mäßige proliferative diabetische Retinopathie und bei elf Augen lag eine proliferative diabetische Retinopathie im Hochrisikostadium vor. (siehe Tabelle 4)

Kontrollgruppe

Die Patienten in der Gruppe der singlespot-Behandlung haben durchschnittlich 1447 Laserherde (931 bis 1931 Herde) in durchschnittlich 2,9 Sitzungen (zwei bis vier Sitzungen) erhalten. Ein Patient erhielt eine Laserergänzung nach sechs Monaten.

Die Laserherde wurden mit einer Impulsdauer von 0,1 Sekunden abgegeben. Am Gerät wurde eine Herdgröße von 200 μm eingestellt. Durch die anderthalbfache Vergrößerung des Widefield-Kontaktglases lag die effektive Herdgröße am Fundus bei 300 μm . Das Ziel der Laserkoagulation war eine mäßige Weißfärbung der Netzhaut an der gelaserten Stelle zu erreichen. Hierfür wurde durchschnittlich eine Laserenergie von 0,17 Watt benötigt. Das Ansprechen der Netzhaut auf die Laserenergie ist von dem Patienten, aber auch von dem Areal der Netzhaut abhängig, so dass die Laserenergie auf Werte zwischen 0,07 und 0,27 Watt angepasst wurde.

Anzahl der Patienten		29
Anzahl der Augen		36
Seite	rechts	19
	links	17
Geschlecht	männlich	17
	weiblich	12
Alter	Durchschnitt	61,3
	minimal	29,3
	maximal	78,6
Diabetes mellitus	Typ I	3
	Typ II	26
PDR-Stadium	mild	12
	mäßig	13
	Hochrisiko	11
Laser (single spot)	Anzahl der Sitzungen	2,9 (2-4)
	Anzahl der Laserherde	1447 (931-1913)
	Herdgröße [µm]	200
	Impulsdauer [s]	0,10
	Laserenergie [W]	0,17 (0,07-0,27)
	Anzahl der Nachlaser	1
Laser (multi spot)	Anzahl der Sitzungen	3,3 (2-5)
	Anzahl der Laserherde	2498 (1468 - 4545)
	Herdgröße [µm]	200
	Impulsdauer [s]	0,02
	Laserenergie [W]	0,29 (0,16-0,4)
	Anzahl der Nachlaser	2,4 (1-5)
Ursache der Abbrüche (single spot)	Kryokoagulation	2
	Vitrektomie	2
	Patient nicht erschienen	1
	Patient verstorben	2
	Nachkontrollen abgelehnt	1
Ursache der Abbrüche (multi spot)	Kryokoagulation	3
	Vitrektomie	3
	Anti-VEGF-Therapie	1
	single spot Laser	2
	Patient nicht erschienen	2

Tabelle 4 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Bei der ersten Nachkontrolle nach drei Monaten wurde in der Kontrollgruppe bei einer Patientin auf beiden Augen ein unzureichender Rückgang der Proliferationen festgestellt und eine Vitrektomie an beiden Augen geplant. Ein Patient erhielt eine ergänzende Netzhautkryokoagulation.

Bei der zweiten Nachkontrolle nach sechs Monaten lehnte ein Patient die weiteren Nachuntersuchungen ab. Ein weiterer Patient benötigte ebenfalls eine

ergänzende Therapie mit einer Netzhautkryokoagulation. Eine Patientin war in der Zwischenzeit verstorben. Bei der dritten Nachkontrolle nach zwölf Monaten war ein zweiter Patient verstorben. Zu der vierten Nachkontrolle nach 18 Monaten erschienen nur zwei von drei Patienten.

Auf Grund der hohen Abbruchrate in der Kontrollgruppe war kein statistischer Vergleich mit der multispot-Gruppe mehr möglich, so dass die Kontrollgruppe aus der Wertung genommen wurde. Die weiteren Ergebnisse beziehen sich nur noch auf die Patienten mit einer multispot-Laserbehandlung.

Gruppe mit multispot-Laserbehandlung

Die Patienten in der Gruppe der multispot-Behandlung erhielten durchschnittlich 2498 Laserherde (1468 bis 4545 Herde) in durchschnittlich 3,3 Sitzungen (zwei bis fünf Sitzungen). Bei unzureichendem Ansprechen auf die Laserbehandlung erhielten die Patienten eine Laserergänzung, dies betraf 14 Augen. Hierfür wurden maximal fünf Laserergänzungstermine vergeben, im Durchschnitt 2,4 Sitzungen pro Auge.

Zwei Patienten erhielten zum ersten Mal eine periphere Laserkoagulation. Alle anderen Augen waren zuvor schon mit einer peripheren Laserkoagulation behandelt worden, dies lag jedoch mehr als zwölf Monate zurück.

Die Laserherde wurden mit einer Impulsdauer von 0,02 Sekunden abgegeben. An dem Gerät wurde ebenfalls eine Herdgröße von 200 µm eingestellt mit einem Vergrößerungseffekt von 50 % durch das Widefield-Kontaktglas. Für die mäßige Weißfärbung der Netzhaut wurde hier durchschnittlich eine Laserenergie von 0,29 Watt benötigt mit Schwankungen zwischen 0,16 und 0,4 Watt.

Zehn Augen durchliefen eine Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten, zwölf Augen eine Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten und vier Augen einen Nachbeobachtungszeit von sechs Monaten.

Bei drei Augen zeigte sich in den Nachkontrollen eine unzureichende Verbesserung des Netzhautbefunds bzw. eine Verschlechterung, so dass eine

Vitrektomie geplant werden musste. Zwei dieser Augen hatten bei Einschluss in die Studie eine proliferative diabetische Retinopathie im Hochrisiko-Stadium, das dritte Auge hatte eine mäßige proliferative diabetische Retinopathie (PDR). Drei Augen erhielten eine ergänzende Kryokoagulationsbehandlung der Netzhaut bei unzureichendem Ansprechen auf die Laserbehandlung bzw. Verschlechterung des Netzhautbefundes in der Nachkontrolle, davon waren ebenfalls zwei Augen am Anfang im Hochrisiko-Stadium und ein Auge im mäßigen Stadium.

Bei einem Auge bestand nach zwölf Monaten die Indikation für eine Anti-VEGF-Therapie, so dass das 18-Monatsergebnis aus der Wertung genommen werden musste.

Zwei Patienten sind nicht zu der Kontrolle nach zwölf Monaten erschienen.

Zwei Augen benötigten eine Laserergänzung nach sechs Monaten. Bei schon relativ dichten Laserherden in der Peripherie war diese Laserergänzung nur mit singlespot-Schüssen möglich, so dass die Augen aus der Wertung genommen werden mussten.

Fünf Augen, anfänglich im Hochrisikostadium, zeigten einen guten Rückgang der Proliferationen, so dass keine weiteren Maßnahmen erforderlich waren.

Verlauf des Visus

Für die Bewertung des Visusverlaufs wurden die Patienten in eine Gruppe ohne zentrale Laserbehandlung und eine Gruppe mit zentraler Laserbehandlung vor der panretinalen Laserbehandlung aufgeteilt.

Die Zahl der untersuchten Augen lag vor der Behandlung mit dem multispot-Laser bei insgesamt 26. Sie reduzierten sich nach sechs Monaten auf 22 Augen, nach zwölf Monaten auf 15 Augen und nach 18 Monaten auf sechs Augen. (siehe Abbildung 7)

Von den 26 Augen wiesen sechs ein klinisch signifikantes Makulaödem auf und erhielten eine zentrale Laserbehandlung vor der panretinalen Behandlung. In der ersten Nachkontrolle nach drei Monaten erhielten alle 20 Patienten ohne und alle sechs Patienten mit zentraler Laserbehandlung eine Visusprüfung. Nach sechs Monaten fielen drei Patienten aus der zentral unbehandelten Gruppe heraus und ein Patient aus der behandelten Gruppe. Bei der dritten Kontrolle nach zwölf Monaten wurde der Visus von zwölf Patienten ohne und von drei mit zentraler Laserbehandlung erhoben. In die Kontrolle nach 18 Monaten konnten insgesamt nur noch sechs Patienten eingeschlossen werden, hiervon waren vier nicht zentral und zwei zentral gelasert worden.

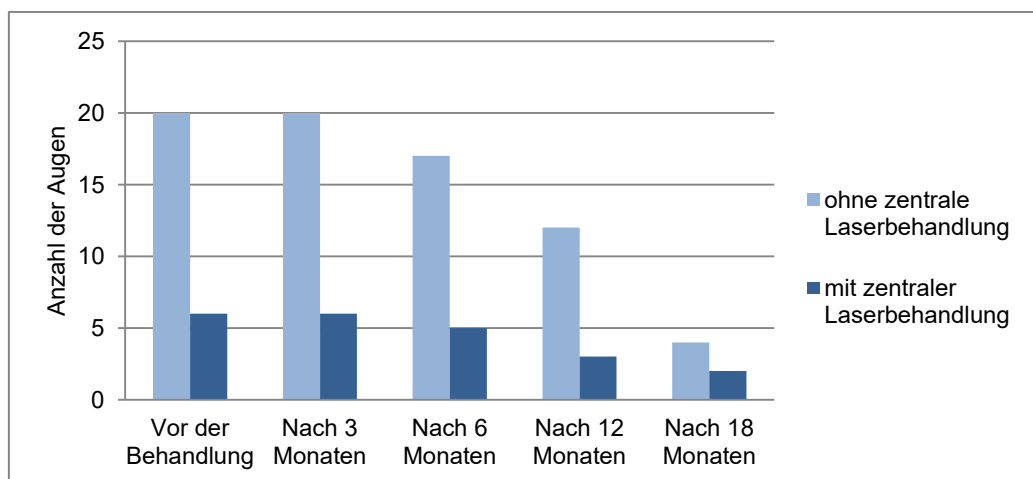


Abbildung 7: Anzahl der eingeschlossenen Augen, die eine Visusprüfung erhalten haben

Der Visus lag bei den Patienten in der Gruppe ohne zentrale Laserbehandlung durchschnittlich bei 0,73 mit Maximalwerten zwischen 0,1 und 1,0. Vor der panretinalen Behandlung lag der durchschnittliche Visus bei 0,71 mit einer Streuung von 0,6. Drei Monate nach erfolgter peripherer Laserbehandlung lag der Visus durchschnittlich bei 0,63 mit einer Streuung von 0,54. In der zweiten Nachkontrolle stieg der durchschnittliche Visus auf 0,77 mit einer Streuung von 0,42. Nach zwölf Monaten lag der Durchschnitt bei 0,73 mit einer Streuung von 0,45. In der vierten Nachkontrolle erreichten alle geprüften Augen einen Visus von 0,8. (siehe Abbildung 8)

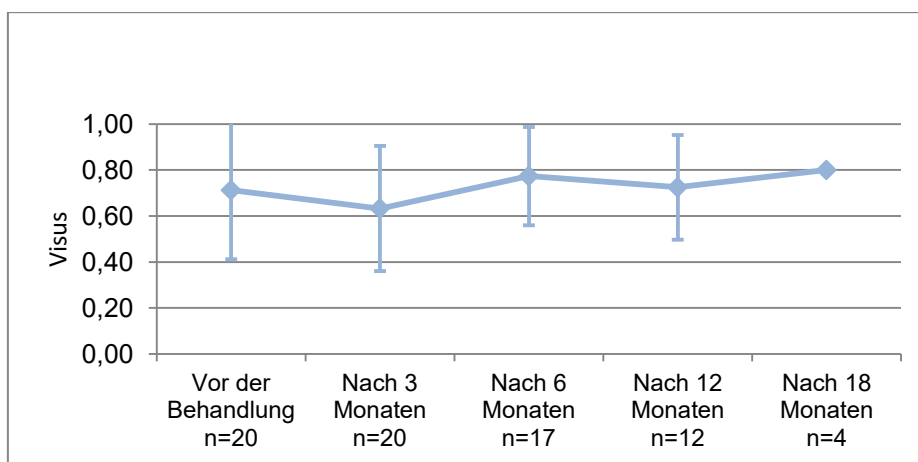


Abbildung 8: Visusverlauf bei Patienten ohne zentrale Laserbehandlung

In der Gruppe der Patienten mit zentraler Gridlaserbehandlung lag der Visus durchschnittlich bei 0,65 mit Maximalwerten zwischen 0,3 und 1,0.

Vor der zentralen und peripheren Laserbehandlung lag der Visus durchschnittlich bei 0,63 mit einer Streuung von 0,44. In der ersten Kontrolle hatte sich der Visus vor allem bei den Patienten mit ursprünglich mäßigen Visuswerten deutlich gebessert, so dass das durchschnittliche Ergebnis auf 0,73 stieg und eine geringe Streuung von 0,18 aufwies. Nach sechs Monaten zeigten sich wieder größere Schwankungen mit einem Durchschnitt von 0,62 und einer Streuung von 0,29. Nach zwölf Monaten lag der durchschnittliche Visus bei 0,7 mit einer Streuung von 0,28 und nach 18 Monaten bei 0,55 mit einer Streuung von 0,1. (siehe Abbildung 9)

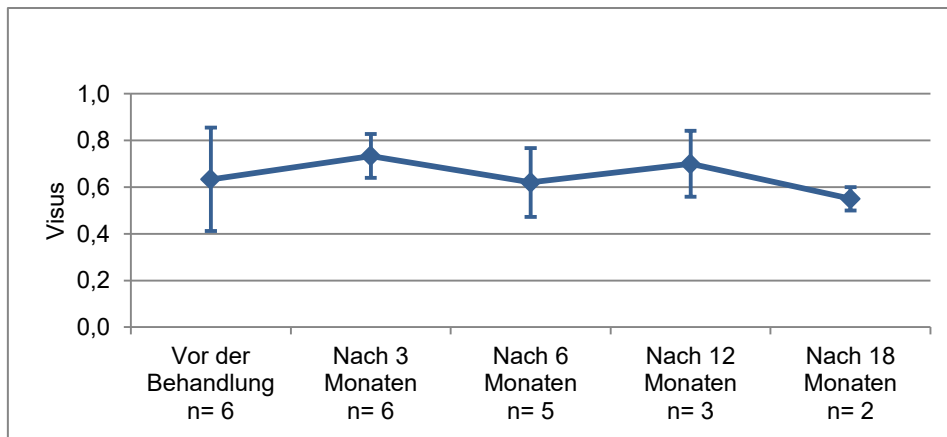


Abbildung 9: Visusverlauf bei Patienten mit zentraler Laserbehandlung

In beiden Gruppen war der Visus im Durchschnitt stabil. Einzelne Patienten hatten Schwankungen von mehreren Visusstufen bei den Nachkontrollen, die meisten Patienten hatten jedoch nur geringe Schwankungen im Bereich von einer Visusstufe, was den normalen Visusschwankungen durch Veränderung der Oberflächenbefeuchtung, Blutdruck- und Blutzuckerschwankungen entspricht. Abbildung 10 zeigt den Mittelwert der Visusdifferenzen für die beiden Patientengruppen in den vier Nachkontrollen.

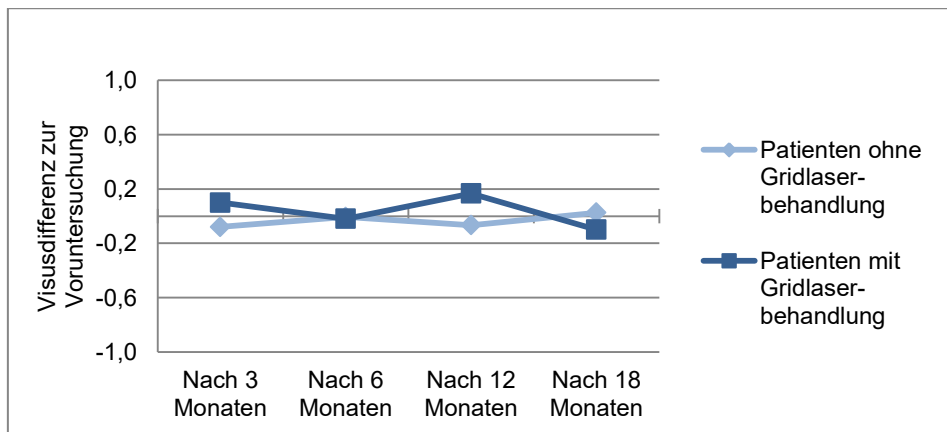


Abbildung 10: Visusdifferenz zwischen der Nachkontrolle und der Voruntersuchung

Verlauf der Makuladicke

Insgesamt gingen 26 Augen in die Bewertung des Verlaufs der Makuladicke ein. Sechs der 26 Augen erhielten eine zentrale Gridlaserbehandlung vor der panretinalen Laserkoagulation. Mit Herausfallen einiger Patienten im Verlauf der Studie reduzierte sich die Anzahl der auswertbaren Ergebnisse.

Zu Behandlungsbeginn gingen 21 Augen in die Wertung ein. Nach drei Monaten wurde bei 22 Augen ein OCT-Befund erhoben. Dies reduzierte sich nach sechs Monaten auf 18 Augen, nach zwölf Monaten auf 13 Augen und nach 18 Monaten auf sieben Augen. (siehe Abbildung 11)

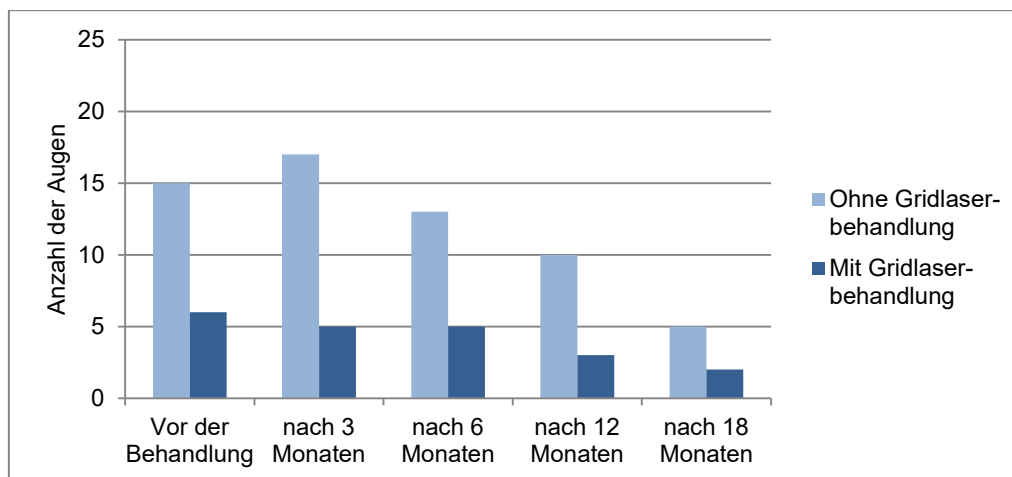


Abbildung 11: Anzahl der eingeschlossenen Augen zur Bewertung der Makuladicke

Verlauf der Makuladicke ohne zentrale Laserbehandlung

In der Patientengruppe ohne zentrale Laserkoagulation zeigte sich im Durchschnitt ein leichter Rückgang der zentralen Makuladicke von dem Behandlungsbeginn bis zur Nachkontrolle nach 12 Monaten mit deutlicher Reduktion der maximalen Netzhautdicke. Die Messungen nach 18 Monaten zeigten wieder eine leichte Zunahme. (siehe Abbildung 12)

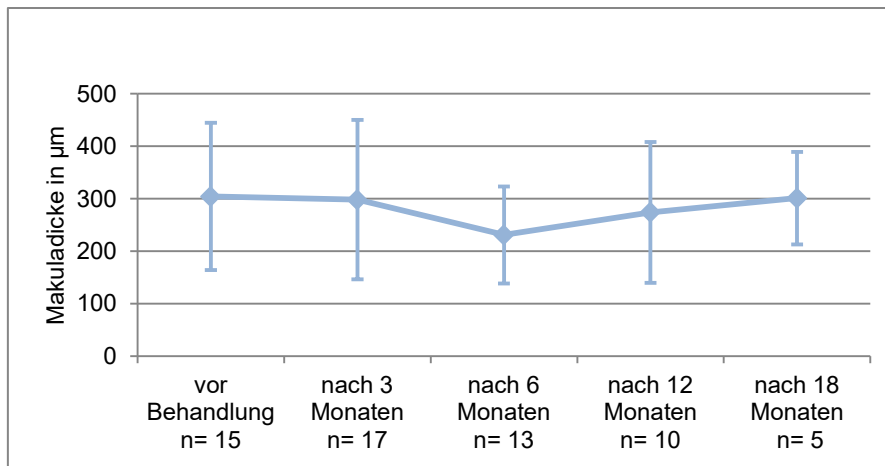


Abbildung 12: Verlauf der Makuladicke ohne zentrale Laserbehandlung

Der Mittelwert sank von 304 µm auf 231 µm bei der zweiten Nachuntersuchung, zeigte dann wieder eine steigende Tendenz, blieb jedoch vier Mikrometer unter dem Ausgangswert.

In den Einzelbewertungen der Netzhautdicke zeigten sich deutliche Schwankungen. In der Kontrolle nach drei Monaten wiesen sieben Patienten einen Rückgang der Makuladicke um bis zu 123 µm auf. Sieben Patienten wiesen eine Makuladickenzunahme von bis zu 115 µm auf.

Nach sechs Monaten zeigten ebenfalls sieben Patienten einen Rückgang der Makuladicke im Vergleich zur Voruntersuchung, sechs davon entsprachen den Patienten nach drei Monaten.

Nach zwölf Monaten zeigten drei Patienten einen Rückgang der Makuladicke, sechs eine Zunahme um bis zu 88 µm. Nach 18 Monaten wurden fünf Augen gemessen, bei drei Augen konnte die Makuladicke mit der Voruntersuchung verglichen werden. Es zeigten sich ein geringer Rückgang der Makuladicke bei einem Patienten und eine Zunahme von bis zu 72 µm bei den zwei weiteren Patienten.

Verlauf der Makuladicke mit zentraler Gridlaserkoagulation

Sechs Patienten erhielten eine zentrale Gridlaserkoagulation vor Beginn der panretinalen Laserkoagulation. Die zentrale Netzhautdicke war in allen Nachkontrollen im Vergleich zum Ausgangsbefund progredient. (siehe Abbildung 13)

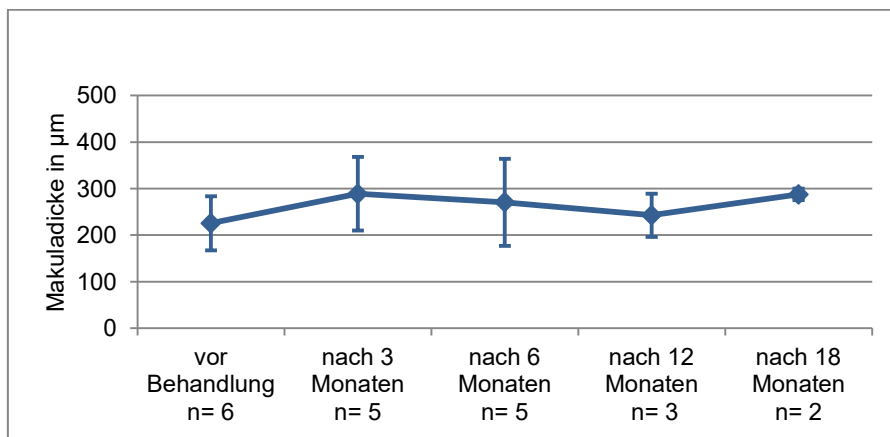


Abbildung 13 Verlauf der Makuladicke mit zentraler Laserbehandlung

Ergebnisse der Reader

Ergebnisse von Reader 1

Drei Monate nach Abschluss der Behandlung bewertete Reader 1 bei sechs Augen (30 %) einen Rückgang der Neovaskularisationen, bei elf Augen (55 %) einen gleichbleibenden Befund und bei drei Augen (15 %) eine Progredienz der Neovaskularisationen.

In der Nachkontrolle nach sechs Monaten zeigte sich laut Reader 1 bei fünf Augen (23 %) ein Rückgang und bei einem Auge waren keine Neovaskularisationen mehr nachweisbar. Bei elf Augen (50 %) war der Befund weiterhin stabil und fünf Augen (23 %) zeigten eine Progredienz.

Nach zwölf Monaten konnten 15 Augen eingeschlossen werden, davon war bei fünf (33 %) der Befund idem, bei acht (53 %) zeigte sich ein Rückgang der Neovaskularisationen im Vergleich zum Ausgangsbefund und bei zwei Augen (13 %) wurde ein Fortschreiten der Proliferationen bewertet.

In die 18-Monats-Kontrolle konnten sechs Patienten eingeschlossen werden. Hier hat der Reader 1 zwei Augen (33 %) als unverändert eingestuft und bei vier Augen (67 %) einen Rückgang der Neovaskularisationen bewertet. Eine Progredienz wurde in keinem der sechs Augen nachgewiesen. Hierbei ist zu beachten, dass Patienten mit progredientem Befund in früheren Kontrollen teilweise anderen Behandlungen zugeführt wurden und somit aus der Wertung entfielen. (siehe Abbildung 14)

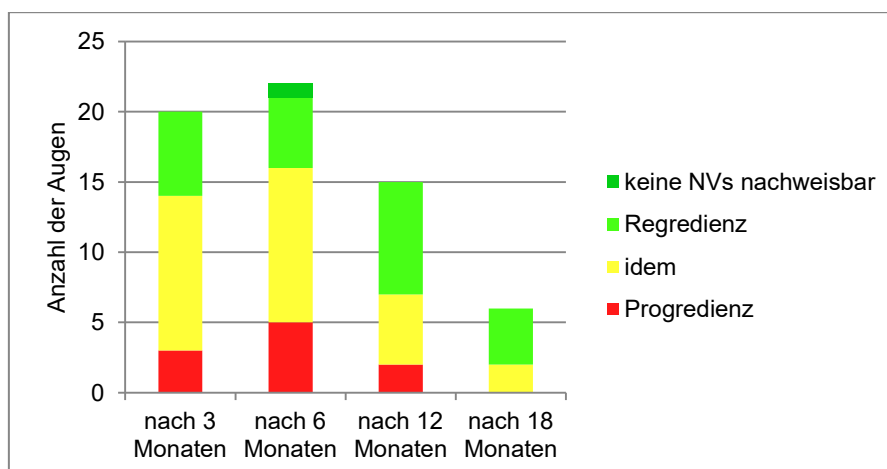


Abbildung 14: Verlaufsbeurteilung von Reader 1 in den Nachkontrollen nach 3, 6, 12 und 18 Monaten

Ergebnisse von Reader 2

Reader 2 hat in der ersten Verlaufskontrolle nach drei Monaten bei vier Augen (20 %) den Befund als rückläufig beurteilt und bei zwei Augen (10 %) einen kompletten Rückgang der Neovaskularisationen notiert. Zwölf Augen (60 %) zeigten einen stabilen Befund, zwei Augen (10 %) zeigten eine Verschlechterung zum Ausgangsbefund.

Nach sechs Monaten hat Reader 2 bei zwölf Augen (55 %) die Ausprägung der Neovaskularisationen als gleich zum Vorbefund beurteilt. Bei sechs Augen (27 %) war der Befund rückläufig, bei zwei Augen (9 %) waren keine Neovaskularisationen mehr nachweisbar. Zwei Augen (9 %) zeigten eine Befundverschlechterung.

Nach zwölf Monaten war bei acht Augen (53 %) der Befund rückläufig und bei einem Auge (7 %) keine Neovaskularisationen mehr nachweisbar. Bei fünf Augen (33 %) war der Befund idem und an einem Auge (7 %) zeigte sich eine Verschlechterung zum Vorbefund.

In der Kontrolle nach 18 Monaten beurteilte der Reader 2 zwei Augen (33 %) als gleich zum Vorbefund, bei einem Auge eine Regredienz und bei einem weiteren Auge einen kompletten Rückgang der Neovaskularisationen. Zwei Augen (33 %) wurden als progredient eingestuft. (siehe Abbildung 15)

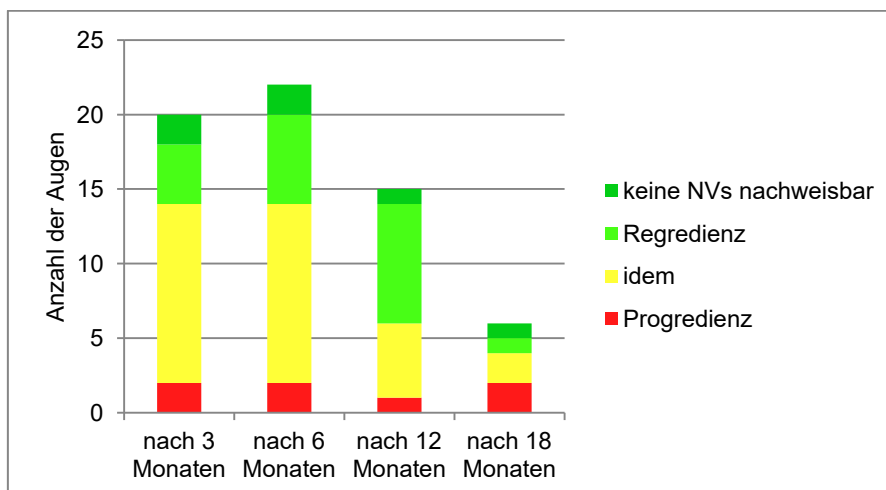


Abbildung 15: Verlaufsbeurteilung von Reader 2 in den Nachkontrollen nach 3, 6, 12 und 18 Monaten

Differenz zwischen den Readern

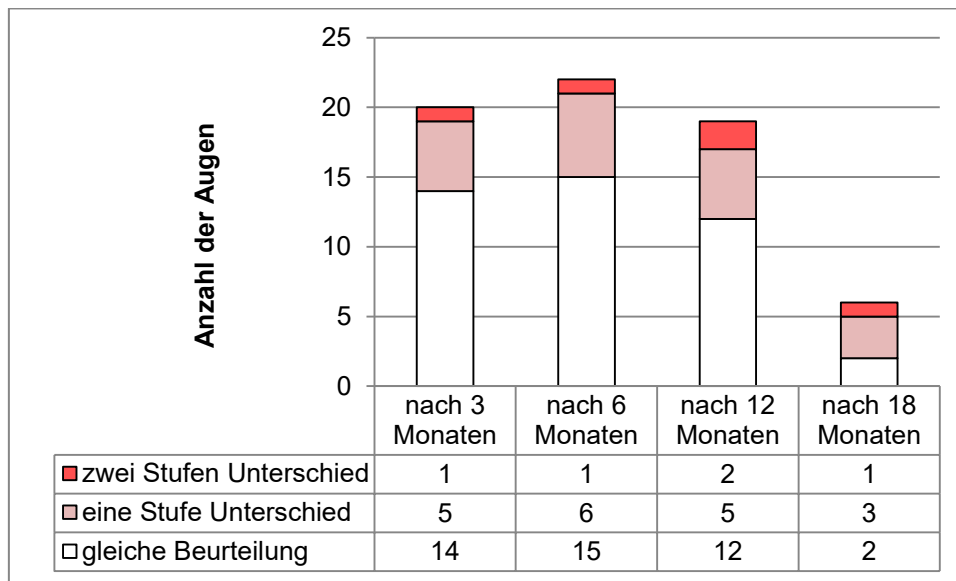


Abbildung 16: Differenz der Reader

Die Reader haben separat von einander die FAG-Bilder der Vorbefunde mit den Nachkontrollen verglichen und den Verlauf nach den Stufen progredient, idem und regredient eingeteilt. Hierbei kam es zum Teil zu deutlich unterschiedlichen Bewertungen. (Siehe Abbildung 16)

Bei der Nachkontrolle nach drei Monaten stimmten die Reader bei 14 Patienten in ihrer Bewertung überein, bei fünf Patienten hatten die Reader eine Differenz von einer Stufe. Bei einem Patienten wurde der Verlauf von einem Reader als progredient, von dem anderen als regredient beurteilt.

Nach sechs Monaten stimmten die Reader bei 15 Patienten überein. Bei sechs Patienten lagen sie eine Beurteilungsstufe auseinander und in einem Fall wieder um zwei Beurteilungsstufen.

Bei der Nachkontrolle nach zwölf Monaten beurteilten die Reader zwölf Patienten gleich, fünf mit einer Stufe Abstand und zwei Patienten mit zwei Beurteilungsstufen Abstand.

Nach 18 Monaten beurteilten die Reader zwei Patienten gleich, bei drei Patienten lag die Beurteilung eine Stufe auseinander. Bei einem Patienten war die Beurteilung der Reader wieder entgegengesetzt.

Ergebnisse der Reader im Durchschnitt

		Reader 2			
	Reader 1	Progredienz	idem	Regredienz	n.n.
Monat 3 n=20	Progredienz	2 (10.0%)	1 (5.0%)	0 (0%)	0 (0%)
	idem	0 (0%)	9 (45.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)
	Regredienz	0 (0%)	2 (10.0%)	3 (15.0%)	1 (5.0%)
	n.n	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Monat 6 n=22	Progredienz	2 (9.1%)	2 (9.1%)	1 (4.5%)	0 (0%)
	idem	0 (0%)	9 (40.9%)	2 (9.1%)	0 (0%)
	Regredienz	0 (0%)	1 (4.5%)	3 (13.6%)	1 (4.5%)
	n.n	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.5%)
Monat 12 n=15	Progredienz	1 (6.7%)	0 (0%)	1 (6.7%)	0 (0%)
	idem	0 (0%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)
	Regredienz	0 (0%)	3 (20.0%)	5 (33.3%)	0 (0%)
	n.n	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Monat 18 n=6	Progredienz	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	idem	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)
	Regredienz	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
	n.n	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
insgesamt n=63	Progredienz	5 (7.9%)	3 (4.8%)	2 (3.2%)	0 (0%)
	idem	1 (1.6%)	21 (33.3%)	5 (7.9%)	2 (3.2%)
	Regredienz	1 (1.6%)	7 (11.1%)	12 (19.0%)	3 (4.8%)
	n.n	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.6%)

Tabelle 5: Verlaufsbeurteilung der Reader im Durchschnitt,

Die Prozentzahlen sind auf die Anzahl der Patienten bezogen, die beurteilt wurden. n.n. = keine Neovaskularisationen nachweisbar

Um den Behandlungserfolg nach der Laserbehandlung besser auswerten zu können, wurde die gemeinsame Schnittmenge der beiden Reader für die einzelnen Nachkontrollen und insgesamt dargestellt. (siehe Tabelle 5)

Hier zeigte sich folgendes Ergebnis: Nach drei Monaten bewerteten beide Reader zwei Augen als progredient. Dies waren 10 % der Augen. Bei neun Augen wurde der Befund von beiden Readern als unverändert zum Ausgangsbefund bewertet. Dies entsprach 45 % der Patienten nach drei Monaten. Als regredient beurteilten beide Reader drei Augen, dies entspricht 15 % der Augen. Insgesamt stimmten die Reader nach drei Monaten bei 70 % der Augen mit ihrer Bewertung überein.

Nach sechs Monaten stimmte die Beurteilung von Reader 1 und 2 bei 68,2 % der Augen überein. Sie beurteilten zwei Augen als progredient, dies entspricht 9,1 % der Augen, neun Augen als unverändert zum Befund vor der Laserbehandlung, dies entspricht 40,9 % der Augen und drei Augen weiterhin als regredient, dies entspricht 13,6 % der Augen. Bei einem Auge wurde von beiden Readern keine Neovaskularisationen mehr gesehen, dies entspricht 4,5 % der Augen.

Nach zwölf Monaten bewerteten die zwei Reader 53,3 % der Augen gleich. Der Befund von einem Auge wurde von beiden Readern als progredient bewertet (6,7 %), bei zwei Augen wurde der Befund gemeinsam als unverändert beurteilt (13,3 %) und fünf Augen wurden als regredient eingestuft (33,3 %).

Nach 18 Monaten stimmten Reader 1 und 2 nur noch bei 33,3 % überein. Hierbei ist zu beachten, dass nur noch sechs Augen zur Auswertung zur Verfügung standen. Eine Progredienz sah keiner der beiden Reader. Bei einem Auge beurteilten beide Reader den Befund als unverändert (16,7 %) und bei einem Auge als rückläufig (16,7 %).

Insgesamt wurden 63 Patientenergebnisse von Reader 1 und 2 beurteilt. Im Durchschnitt beurteilten die beiden Reader bei fünf Augen den Befund als progredient. Dies waren 7,9 % der Augen. Bei 21 Augen beurteilten die Reader insgesamt einen unveränderten Befund. Dies waren 33,3 %. Insgesamt zwölf Augen wurden gemeinsam als regredient beurteilt. Dies waren 19,0 % der Augen. Bei einem Auge beurteilten zwischenzeitlich beide Reader, dass keine Neovaskularisationen nachweisbar waren. Dies waren 1,6 %. Insgesamt haben die zwei Reader in 61,9 % der Fälle eine gleiche Bewertung abgegeben.

Kaplan-Meier-Schätzung der Progredienz

Da Patienten mit einem progredienten Befund teilweise einer weiteren Therapie zugeführt wurden, und somit aus der Nachbeobachtung herausgenommen werden mussten, sind diese in der Zahl der progredienten Verläufe zu berücksichtigen.

In der Abbildung 17 ist die Progredienz in einer Kaplan-Meier-Schätzung mit der entsprechenden Datenbasis (siehe Tabelle 6 und Tabelle 7) dargestellt.

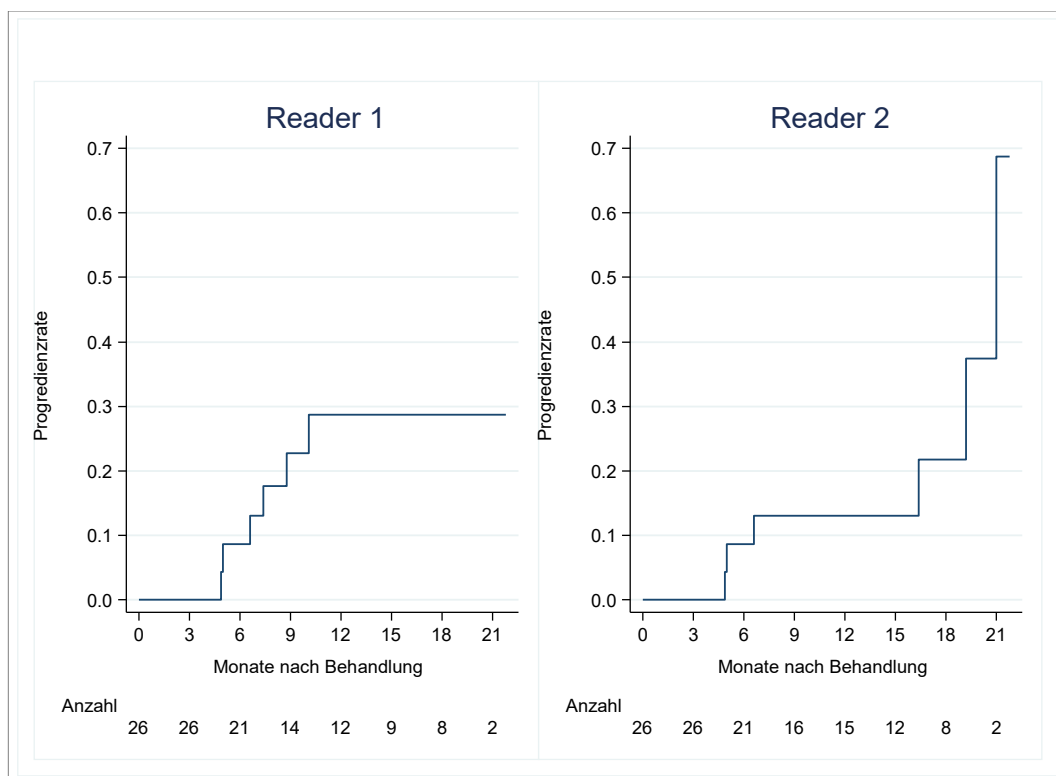


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Schätzung der Progredienz

Reader 1 bewertet nach 4,9, 5,0, 6,6, 7,4, 8,8 und 10,1 Monaten jeweils ein Auge als progredient. Die Zahl der bewerteten Augen reduziert sich im Verlauf weiterhin von 21,8 Monaten auf null, anfangs durch herausgefallene Patienten (drop outs), und ab sechs und zwölf Monaten zusätzlich durch Beendigung der Nachbeobachtungszeit.

Reader 2 bewertet nach 4,9, 5,0, 6,6, 16,4, 19,2 und 21,0 Monaten jeweils ein Auge als progredient.

Monate	Anzahl Augen	Anz. Augen mit Progredienz	Anz. Ende NU-Zeit	Kaplan-Meier Schätzung Progred. (%)	95%-KI
4.7	26	0	2	0	-
4.8	24	0	1	0	-
4.9	23	1	0	4.3	0.6 - 27.1
5.0	22	1	0	8.7	2.2 - 30.5
6.6	21	1	0	13.0	4.4 - 35.2
6.9	20	0	1	13.0	4.4 - 35.2
7.4	19	1	0	17.6	7.0 - 40.4
8.5	18	0	2	17.6	7.0 - 40.4
8.8	16	1	1	22.8	10.1 - 46.5
9.4	14	0	1	22.8	10.1 - 46.5
10.1	13	1	0	28.7	13.9 - 53.6
12.8	12	0	1	28.7	13.9 - 53.6
13.8	11	0	1	28.7	13.9 - 53.6
14.1	10	0	1	28.7	13.9 - 53.6
15.9	9	0	1	28.7	13.9 - 53.6
18.1	8	0	2	28.7	13.9 - 53.6
19.0	6	0	1	28.7	13.9 - 53.6
19.2	5	0	2	28.7	13.9 - 53.6
20.3	3	0	1	28.7	13.9 - 53.6
21.0	2	0	1	28.7	13.9 - 53.6
21.8	1	0	1	28.7	13.9 - 53.6

Tabelle 6: Datenbasis von Reader 1 für die geschätzte Progredienzrate

Monate	Anzahl Augen	Anz. Augen mit Progredienz	Anz. Ende NU-Zeit	Kaplan-Meier Schätzung Progred. (%)	95%-KI
4.7	26	0	2	0	-
4.8	24	0	1	0	-
4.9	23	1	0	4.3	0.6 - 27.1
5.0	22	1	0	8.7	2.2 - 30.5
6.6	21	1	0	13.0	4.4 - 35.2
6.9	20	0	1	13.0	4.4 - 35.2
8.5	19	0	2	13.0	4.4 - 35.2
8.8	17	0	1	13.0	4.4 - 35.2
9.4	16	0	1	13.0	4.4 - 35.2
12.8	15	0	1	13.0	4.4 - 35.2
13.8	14	0	1	13.0	4.4 - 35.2
14.1	13	0	1	13.0	4.4 - 35.2
15.9	12	0	1	13.0	4.4 - 35.2
16.0	11	0	1	13.0	4.4 - 35.2
16.4	10	1	1	21.7	8.1 - 50.8
18.1	8	0	2	21.7	8.1 - 50.8
19.0	6	0	1	21.7	8.1 - 50.8
19.2	5	1	1	37.4	14.6 - 75.1
20.3	3	0	1	37.4	14.6 - 75.1
21.0	2	1	0	68.7	27.8 - 98.4
21.8	1	0	1	68.7	27.8 - 98.4

Tabelle 7: Datenbasis von Reader 2 für die geschätzte Progredienzrate

Die Progredienzrate von Reader 1 lag somit nach der Kaplan-Meier-Schätzung nach drei Monaten bei 0 %, nach sechs Monaten bei 8,7 %, nach zwölf Monaten bei 28,7 % und nach 18 Monaten weiterhin bei 28,7 %.

Die Progredienzrate von Reader 2 lag nach drei Monaten ebenfalls bei 0 %, nach sechs Monaten ebenfalls bei 8,7 %, nach zwölf Monaten bei 13,0 % und nach 18 Monaten bei 21,7 % (siehe Tabelle 8). Fünf Patienten wurden insgesamt bis zu 21 Monate nachbeobachtet. Reader 2 beurteilte im 19. und 21. Monat noch zwei Patienten als progredient, so dass sich als letzte Progredienzrate 68,7 % ergab.

Reader	Monate	Kaplan-Meier Schätzung	
		Progredienz [%]	95%-KI
1	3	0	-
	6	8.7	2.2 - 30.5
	12	28.7	13.9 - 53.6
	18	28.7	13.9 - 53.6
2	3	0	-
	6	8.7	2.2 - 30.5
	12	13.0	4.4 - 35.2
	18	21.7	8.1 - 50.8

Tabelle 8: Progredienz [%] (Kaplan-Meier-Schätzung)

Grad der Übereinstimmung der Reader

Um den Grad der Übereinstimmung der Reader besser beurteilen zu können, wurde Kappa berechnet. Kappa ist ein Maß, um eine zufällige Übereinstimmung von zwei Personen in Relation zu der beobachteten Übereinstimmung zu setzen.

Nach drei Monaten wurden 20 Patienten von den beiden Readern bewertet. Die Reader hatten bei 70 % der Patienten das gleiche Ergebnis. Eine zufällige Übereinstimmung wäre bei 40,5 %. Das entspricht einem Kappa von 0,50. Nach der Einteilung von U.Grouven et al entspricht dies einem mittelmäßigen Grad der Übereinstimmung.

Nach sechs Monaten beurteilten die Reader die Bilder von 22 Patienten. Die beobachtete Übereinstimmung lag bei 68,2 %. Die zufällige Übereinstimmung

läge bei 36,0 %, so dass hier ebenfalls ein Kappa von 0,50 vorlag. Das entspricht wieder einem mittelmäßigen Grad der Übereinstimmung.

Nach zwölf Monaten wurden 15 Patienten bewertet. Die Beurteilungen der Reader stimmten zu 53,3 % überein. Die zufällige Übereinstimmung wäre bei 40,4%. Das Kappa wurde mit 0,22 berechnet, was nur einem leichten Grad der Übereinstimmung entspricht.

Nach 18 Monaten standen noch sechs Patienten zur Auswertung zur Verfügung. Die Reader hatten zu 33,3 % übereinstimmende Ergebnisse. Die zufällige Übereinstimmung läge bei 22,2 %. Das Kappa lag bei 0,14. Dies entsprach nur noch einem schwachen Grad der Übereinstimmung.

Insgesamt wurde das Kappa mit 0,41 berechnet, dem Grenzwert zwischen leichter und mittelmäßiger Übereinstimmung. (siehe Tabelle 9)

	beobachtet	erwartet	Kappa
Monat 3 n=20	70,0%	40,5%	0,50
Monat 6 n=22	68,2%	36,0%	0,50
Monat 12 n=15	53,3%	40,4%	0,22
Monat 18 n=6	33,3%	22,2%	0,14
insgesamt n=63	61,9%	35,6%	0,41

Tabelle 9: Grad der Übereinstimmung zwischen den Readern

Subjektive Bewertung der Schmerzen

Nach jeder Behandlung wurden die Patienten gebeten die Schmerzen während der Behandlung auf einer Skala von null bis zehn zu bewerten. Dies ergab nach der ersten und zweiten Laserbehandlung einen durchschnittlichen Wert von 0,7, nach der dritten Sitzung von 0,6 und nach der vierten von 1,2. (siehe Tabelle 10)

	1. Laser-sitzung	2. Laser-sitzung	3. Laser-sitzung	4. Laser-sitzung
Mittelwert	0,7	0,7	0,6	1,2
Anzahl insgesamt	21	21	15	11
Anzahl "Null"	15	16	13	8
Maximaler Wert	4	5	5	5

Tabelle 10: Subjektive Schmerzen während der Behandlung

Bei der ersten Sitzung gaben 15 von 21 Patienten (71,4 %) an keine Schmerzen während der Behandlung gehabt zu haben, in der zweiten Sitzung 16 von 21 (76,2 %), in der dritten Sitzung 13 von 15 (86,7 %) und in der vierten Sitzung acht von elf Patienten (72,7 %). Die maximalen Schmerzangaben lagen bei vier und fünf von zehn und wurden jeweils von denselben Patienten bei jeder Sitzung angegeben.

6 Diskussion

Ziel der Studie

Die Lasertherapie bei diabetischen Netzhauterkrankungen unterliegt einer ständigen Weiterentwicklung. Neue Behandlungsverfahren können sowohl der Verbesserung des Behandlungserfolgs, der Effizienz, dem Patientenkomfort, der Optimierung des Behandlungsablaufs oder der Handhabung durch den Behandler dienen. Durch die Verwendung schnellerer Methoden darf der Behandlungserfolg nicht geringer ausfallen.

In der Netzhautlasertherapie war der letzte große Entwicklungsschritt die Entwicklung von multispot-Lasern, die durch einen Knopfdruck halbautomatisch eine Laserkaskade auslösen. 2008 kam der erste Laser dieser Art namens PASCAL von der Firma Topcon Corporation auf den Markt. Zwei Jahre später stellte die Firma Zeiss den weiterentwickelten Laser VISULAS 532s *VITE* vor. Obwohl beide Laser mittlerweile schon einige Jahre auf dem Markt sind, werden sie in der Praxis noch relativ wenig verwendet und besonders für den Laser VISULAS 532s *VITE* gibt es kaum veröffentlichte Studien. In dieser randomisierten, prospektiven Studie konnte wertvolle Informationen gesammelt werden, wie groß eine Studienpopulation sein muss, um eine evidenzbasierte Aussagekraft über die Langzeitwirkung des multispot-Lasers zu erhalten und welche Parameter bei der Auswertung berücksichtigt werden müssen.

Patientengut

In der deutschen Bevölkerung sind deutlich mehr Menschen von Diabetes mellitus Typ 2 betroffen als von Diabetes mellitus Typ 1. Dies spiegelt sich auch in den Patientenzahlen der Studie wieder. In der Entwicklung einer diabetischen Retinopathie spielen nicht nur die Blutzuckerwerte, sondern auch die Dauer der Erkrankung eine wichtige Rolle. Da sich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 die Erkrankung meistens im zweiten Lebensjahrzehnt manifestiert, treten die Langzeitschäden bei deutlich jüngeren Patienten auf als bei den typischen

Diabetes mellitus Typ 2-Patienten. Dies zeigt sich auch deutlich in der Altersverteilung dieser Studie. Die meisten Patienten sind im siebten Lebensjahrzehnt. Die beiden jüngsten Patienten sind Mitte Dreißig und Typ 1-Diabetiker. Es erfolgte keine Selektion anhand der Stadien der proliferativen diabetischen Retinopathie. Bei neun von 26 Augen bestand bei Einschluss eine PDR im Hochrisikostadium.

In dem ETDRS-Report Nummer 17 wurden die Daten der Patienten ausgewertet, die eine Vitrektomie im Verlauf benötigten. Aus dem gesamten Patientenkollektiv haben 5,6 % eine Vitrektomie erhalten. In die ETDRS-Studie wurden 3711 Patienten mit allen Stadien der diabetischen Retinopathie eingeschlossen, darunter auch viele im milden nicht proliferativen Stadium. Bei der genauen Analyse der vitrektomierten Augen zeigte sich, dass bei 91 % der Patienten schon bei Eintritt in die Studie eine proliferative diabetische Retinopathie im Hochrisiko-Stadium vorlag. (Flynn et al. 1992)

Dies entspricht den Ergebnissen unserer Studie. Von den 26 eingeschlossenen Augen benötigten drei im Zeitraum der Nachkontrollen eine Vitrektomie. Bei allen drei lag bei Studienbeginn eine diabetische Retinopathie im Hochrisiko-Stadium vor.

Fast alle eingeschlossenen Patienten hatten zu einem früheren Zeitpunkt eine periphere Laserkoagulation erhalten. In Deutschland werden die meisten Diabetiker auch augenärztlich engmaschig betreut, so dass periphere Ischämieareale schnell entdeckt und Proliferationen verhindert werden können. Die Leistung der peripheren Netzhautlaserbehandlung wird auch in vielen Augenarztpraxen angeboten. Mit dem Einschlusskriterium einer proliferativen diabetischen Retinopathie, die mehr als ein Jahr nicht mit Lasertherapie behandelt wurde, stand nur noch ein relativ kleines Patientenkollektiv zur Verfügung. Daher musste der Rekrutierungszeitraum um zwölf Monate verlängert werden. Mehrere Patienten entfielen in den Nachkontrollen, da die Netzhautveränderungen weit fortgeschritten und ergänzende Eingriffe notwendig waren.

Die Konstellation der Einschlusskriterien umfasste außerdem vorwiegend Patienten mit relativ niedriger Compliance. Dies machte sich auch teilweise in der Rücklaufquote bemerkbar. Mehrere Patienten erschienen zu ihren Kontrollterminen gar nicht oder erst mehrere Wochen später.

Visus- und Makuladickenverlauf

Der Visus war bei den einzelnen Patienten sowohl in der Gruppe der Patienten mit zentraler Laserbehandlung als auch ohne im Verlauf stark schwankend. Wechselnde Sehtestergebnisse von plus oder minus einer Visusstufe sind als normal zu bewerten. Bei Diabetikern ist bekannt, dass es durch die stärker schwankenden Blutzuckerwerte auch zu veränderten Glukosekonzentrationen im Kammerwasser kommt. Dies verursacht eine rezidivierende intermittierende Linsenquellung, die stärkere Visusschwankungen erklären kann. Im Mittel waren die Werte in beiden Gruppen stabil.

In der Messung der Makuladicke zeigten sich ebenfalls große Schwankungen bei den einzelnen Patienten. In der Gruppe der Patienten ohne zentrale Laserbehandlung war der Mittelwert relativ stabil, in der Gruppe mit zentraler Laserbehandlung zeigte sich eine geringe Progredienz der Makuladicke im Verlauf.

Einer zentralen Laserbehandlung wurden Patienten zugeführt, bei denen ein klinisch signifikantes Makulaödem nachweisbar war. Das diabetische Makulaödem ist ein chronisches Leiden, bei dem durch die Laserbehandlung in 50% der Fälle eine Verschlechterung verhindert wird.

Seit der Einführung der intravitrealen Medikamenteneingabe mit VEGF-Hemmern werden überwiegend nur noch fokale Leckagen außerhalb der Fovea mit Laserkoagulation behandelt. Unter der Therapie mit Anti-VEGF-Medikamenten sind die klinisch signifikanten Makulaödeme deutlich effektiver zu behandeln, doch auch hier kommt es zu häufigen Rezidiven. (Nentwich und Ulbig 2013)

Die Visusergebnisse zeigten keine eindeutige Korrelation zu der gemessenen Makuladicke zu den jeweiligen Zeitpunkten. Dies entspricht den Ergebnissen der „*Manchester Pascal Study*“ von M. Muqit et al., wie auch der „*Comparison of laser photocoagulation for diabetic retinopathy using 532-nm standard laser versus multispot pattern scan laser*“ von M. Nagpal et al.

Auswertung der Reader

Zur Bestimmung des Stadiums der diabetischen Retinopathie wurden im Rahmen der ETDRS-Studien 1991 Standardfotos für die einzelnen Stadien vorgeschlagen, mit denen man den vorliegenden Befund vergleichen konnte. Dies wurde sowohl für Fundusfotos als auch Fluoreszenzangiographiebilder erstellt. Die Autoren wollten durch möglichst viele separate Bewertungen der einzelnen Veränderungen möglichst genaue, reproduzierbare Einstufungen ermöglichen. In der Beurteilung von Fundusfotographien sollte die Ausprägung von Mikroaneurysmen, Blutungen, Drusen, harten Exsudaten, weichen Exsudaten, intraretinalen mikrovaskulären Unregelmäßigkeiten (IRMA), venösen und arteriellen Veränderungen, Neovaskularisationen, Glaskörperblutungen und Lasernarben einzeln mit Beispielfotos verglichen werden. (1991b) Dies erwies sich im Alltag als umständlich, da auch nicht jedem Augenarzt die Fundusfotos zur Verfügung standen.

Bei der Fluoreszenzangiographie sollten die foveale avaskuläre Zone in der Frühphase, Kapillarbettveränderungen, Arteriolenveränderungen und retinale Pigmentepitheldefekte in der mittleren Phase und Leckagen und zystoide Veränderungen in der Spätphase mit Beispielbildern verglichen werden. (1991c) Die heute international gebräuchlichste Nomenklatur beruht auf der Einteilung der „Airlie House Classification“. (Lang 2008) (siehe 2.2.1)

Während der Einschluss und Ausschluss von Kriterien zur Beurteilung des Stadiums der diabetischen Retinopathie Anfang der 90er Jahre lange Debatten verursachte, gibt es bis heute keine Einteilung des Rückganges der proliferativen Veränderungen. Alle Studien, die sich mit der Wirkung von Laserbehandlungen befassen, definieren eigene Kriterien. Diese sind oft sehr unscharf und schwer reproduzierbar.

In der „*Manchester Pascal Study*“ untersuchten Mahiul M. K. Muqit et al. die Wirkung der panretinalen Laserkoagulation mittels multispot-Laser (PASCAL) in einer Sitzung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit singlespot-Laser in mehreren Sitzungen bei proliferativer diabetischer Retinopathie. Der Behandlungserfolg nach 12 Wochen wurde in vier Grade eingeteilt: Grad 3 als komplette Regression der Neovaskularisationen, Grad 2 als moderate Regression der Neovaskularisationen mit Fibrose, Grad 1 als milde Regression der Neovaskularisationen mit Reduktion der retinalen Gefäßkaliber und der Neovaskularisationskaliber und Grad 0 als unveränderter Befund oder Verschlechterung der Retinopathie und Neovaskularisationen. Grad 1 bis 3 wurden als positiver Befund gewertet, Grad 0 als schlechtes Ergebnis. Diese Einteilung ist einerseits sehr hart, da die diabetische Retinopathie eine progressive Erkrankung ist und ein stabiler Befund ohne weitere Verschlechterung auch als Erfolg bewertet werden kann. Andererseits sind Grad 1 und 2 sehr ungenaue Stufen. Die Autoren haben weder die Grenze zwischen mildem und moderatem Rückgang angegeben, noch feste, messbare Parameter festgelegt.

In unserer Studie standen wir vor dem gleichen Problem vergleichbare Parameter für die Vor- und Nachuntersuchungen zu finden. Die Fläche der Leckage ist ein anfälliger Parameter, da die Areale mit den Neovaskularisationen in der klinischen Durchführung nicht in exakt der gleichen Sekunde nach Injektion aufgenommen werden können und somit die Werte verfälscht sind. Eine Berechnung der Ausbreitung der Leckage pro Sekunde ist von vielen Faktoren wie dem Augennendruck und dem Blutdruck des Patienten abhängig. Normwerte hierfür existieren nicht. Die Helligkeit der Leckage ist nicht exakt zu vergleichen, da bei jeder Untersuchung die Beleuchtung für die Aufnahme angepasst wird und nicht standardisiert ist. Wir entschieden uns für eine Auswertungsmethode, die dem klinischen Alltag entspricht. Zwei erfahrene Fachärzte für Augenheilkunde bewerteten die Bilder der Voruntersuchungen und der Nachkontrollen separat und verblindet. Unter dem präsentierten Patientenkollektiv waren auch die zehn Patienten aus der Kontrollgruppe mit singlespot-Laserbehandlung, um einen positiven Bias zu verhindern.

In der Auswertung zeigte sich, dass die Reader im Durchschnitt zu knapp 62 % übereinstimmten. Die Übereinstimmungsrate sank jedoch im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums von 70 % auf 33 %, da schon wenige Unterschiede zwischen den Readern in der kleinen Fallzahl nach 18 Monaten zu einer starken Differenz führten. Dies zeigt, dass eine hohe Fallzahl notwendig ist, um eine valide Aussage treffen zu können. Doch auch am Anfang der Nachbeobachtungszeit wich die Bewertung der beiden Reader teilweise um zwei Bewertungsstufen voneinander ab. Dies zeigt erneut wie schwer objektivierbar der Verlauf der Proliferationen zu bewerten ist.

Der ETDRS-Report Nummer 9 hat gezeigt, dass bei Augen mit einer schweren nicht proliferativen diabetischen Retinopathie oder einer beginnenden proliferativen diabetischen Retinopathie durch eine frühe panretinale Laserbehandlung das Fünfjahres-Risiko für die Entstehung einer Hochrisiko-proliferativen Retinopathie von 61,3 % auf 26,3 % gesenkt werden kann. Dies bewies zum einen die Effektivität der frühen Laserbehandlung, zeigte jedoch auch, dass es trotz einer „Full Scatter“-Laserbehandlung bei circa einem Viertel der Patienten zu einem Voranschreiten der Proliferationen kommt. (1991a)

In unserer Studie zeigte sich nach 18 Monaten eine Progredienzrate von 21,7 % bis 28,7 %. Dies würde der Rate aus dem ETDRS-Report entsprechen. Hier muss jedoch einschränkend erwähnt werden, dass sich die Progredienzraten aus dem ETDRS-Report auf Daten aus fünf Jahren Nachbeobachtungszeit beziehen. Fünf Patienten aus unserer Studie erhielten eine verlängerte Nachbeobachtungszeit. Reader 2 bewertete zwei dieser fünf Patienten nach Ablauf der geplanten 18 Monate als progredient, so dass eventuell die Progredienz nach insgesamt fünf Jahren höher ist als 28,7 %. Um hierfür eine Aussage treffen zu können, ist eine größere Patientenzahl und eine längere Nachbeobachtungszeit erforderlich.

Fallzahlberechnung einer Nicht-Unterlegenheitsstudie

Diese Studie soll als Pilotstudie für eine prospektive, kontrollierte, doppelt verblindete Studie dienen, um eine evidenzbasierte Therapieempfehlung zur Laserbehandlung der diabetischen Retinopathie treffen zu können.

In dieser Studie lag die Progredienzrate zwischen 21,7 % und 28,7 %. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen der ETDRS-Studien (siehe oben und Quelle 1991a).

Um die multispot-Lasermethode mit der singlespot-Methode zu vergleichen, sollte eine Nicht-Unterlegenheitsstudie durchgeführt werden. Die benötigte Fallzahl an zu behandelnden Augen kann anhand einer Hazard Ratio berechnet werden. Hazard ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis, in diesem Fall eine Progredienz der diabetischen Retinopathie, in einem bestimmten Zeitraum eintritt und die Hazard Ratio entspricht dem Verhältnis der Hazard Raten, z.B. der zwei Lasergruppen.

Eine Hazard Ratio von 1,05 würde bedeuten, dass, wenn die Gruppe mit der multispot-Behandlung 5 % mehr Progredienz aufweist als die singlespot-Gruppe, der Behandlungserfolg noch als gleichwertig angesehen wird. Bei einer Differenz der Progredienzbewertung von 7 % zwischen den beiden Readern, wäre auch eine Hazard Ratio von 1,10 noch akzeptabel. Dies würde eine Fallzahl von 4863 Augen pro Lasergruppe erfordern (siehe Tabelle 11). Zusätzlich muss die Rate der herausgefallenen Patienten berücksichtigt werden. Innerhalb von 18 Monaten sind bereits neun von 36 Augen, das heißt 25 % der eingeschlossenen Augen, aus der Wertung gefallen. Somit müssten mindestens 12.200 Augen in eine Studie eingeschlossen werden, um eine hochwertige evidenzbasierte Aussage über fünf Jahre treffen zu können. Die Rekrutierung einer so großen Patientenzahl ist schwer zu erreichen und wäre nur in einer multizentrischen Studie möglich.

Progredienzrate multispot-Laser	Progredienzrate singlespot-Laser	Hazard Ratio Nicht-Unterlegenheitsgrenze (multispot-Laser vs. singlespot-Laser)	Fallzahl pro Gruppe
0.25	0.25	1.05	20786
		1.10	5447
		1.15	2533
		1.50	301
0.28	0.28	1.05	18559
		1.10	4863
		1.15	2262
		1.50	269
0.33	0.33	1.05	15747
		1.10	4127
		1.15	1919
		1.50	228

Tabelle 11: Fallzahlschätzung zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von einem multispot-Laser im Vergleich zu einem singlespot-Laser

Schmerzempfindung während der Behandlung

In der Befragung nach der Laserbehandlung wurden von 70 % bis 86 % der Patienten Schmerzen während der Behandlung verneint. Dies entspricht dem Ergebnis einer vorausgegangenen Studie von A. Röckl et al. „*Panretinale Laserkoagulation mit reduzierter Pulsdauer – erste Erfahrungen mit linearen Multispotkaskaden*“, in der das Schmerzempfinden in der Patientengruppe mit multispot-Laserbehandlung deutlich geringer war als in der Vergleichsgruppe mit singlespot-Laserbehandlung.

7 Schlussfolgerung

Die Netzhautlaserbehandlung mit der multispot-Methode ist eine gute Alternative zu der herkömmlichen singlespot-Methode, da sie, soweit beurteilbar, die gleiche Effektivität aufweist, jedoch bei geübter Anwendung deutlich schneller und schmerzärmer für den Patienten durchzuführen ist.

Diese Studie ist als eine Pilotstudie zu werten, die als Grundlage zur Berechnung einer notwendigen Gruppengröße (n) genutzt werden kann. Für eine evidenzbasierte Therapieempfehlung ist eine prospektive, multizentrische Studie über fünf Jahre erforderlich. Durch den natürlichen Verlauf der diabetischen Retinopathie ist der Einschluss einer hohen Patientenzahl notwendig, um eine statistisch signifikante Aussage über die behandelte Gruppe und eine Kontrollgruppe treffen zu können. Mit den zu Grunde liegenden Daten sollte der Einschluss von 6.600 Augen pro Behandlungsgruppe geplant werden.

8 Literaturverzeichnis

1991. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology, 98 (5 Suppl):766-785.

1991. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs - an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology, 98 (5 Suppl):786-806.

1991. Classification of Diabetic Retinopathy from Fluorescein Angiograms - ETDRS Report Number 11. Ophthalmology, 98:807-822.

1991. Fluorescein angiographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology, 98 (5 Suppl):834-840.

1991. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology, 98 (5 Suppl):823-833.

Bandello F, Brancato R, Menchini U, Virgili G, Lanzetta P, Ferrari E, Incorvaia C. 2001. Light panretinal photocoagulation (LPRP) versus classic panretinal photocoagulation (CPRP) in proliferative diabetic retinopathy. Semin Ophthalmol, 16 (1):12-18.

Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V., Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. BdADEV. 2011. Leitlinie Nr. 20 Diabetische Retinopathie.

Bhavsar AR, Drouilhet JH, Atebara NH. Diabetic Retinopathy [zitiert am 31.01.2016] URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1225122-overview>.

Blum M, Eichhorn M, Vilser W. 2005. Hämodynamik und diabetische Retinopathie. Klin Monatsbl Augenheilkd, 222:463-470.

Blumenkranz M, Haller J, Kuppermann B, Williams G, Ip M, Davis M, Weinberg D, Chou C, Whitcup S. 2010. Correlation of visual acuity and macular thickness measured by optical coherence tomography in patients with persistent macular edema. Retina, 30 (7):1090-4.

Bolz M, Kriechbaum K, Simader C, Deak G, Lammer J, Treu C, Scholda C, Prunte C, Schmidt-Erfurth U, Diabetic Retinopathy Research Group V. 2010. In vivo retinal morphology after grid laser treatment in diabetic macular edema. Ophthalmology, 117 (3):538-544.

Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe in Deutschland (VDBD),

Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e. V. (BAG Selbsthilfe). 2015. Nationale VersorgungsLeitlinie, Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen [zitiert am 05.01.2016] URL: <http://www.leitlinien.de/nvl/diabetes/netzhautkomplikationen>.

Cantrill HL. 1984. The diabetic retinopathy study and the early treatment diabetic retinopathy study. *Int Ophthalmol Clin*, 24 (4):13-29.

Carl Zeiss Meditec AG. 2012. VISULAS 532s Kompakte Laserworkstation für die moderne Retina-Therapie [Prospekt].

Chow S, Wang H, Shao J. Sample Size Calculations in Clinical Research, Second Edition. CRC Press, 2007, 174-179. <http://www.hwasoon.kim/NISSC/#!/survival>

Etzrodt J. 2010. Expression klassischer Caherine und delta-Protocadherine in der sich entwickelnden Retina des Frettschens [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.

Feman SS, Leonard-Martin TC, Andrews JS, Armbruster CC, Burdge TL, Debelak JD, Lanier A, Fischer AG. 1995. A quantitative system to evaluate diabetic retinopathy from fundus photographs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36 (1):174-181.

Flynn HW, Jr., Chew EY, Simons BD, Barton FB, Remaley NA, Ferris FL, 3rd. 1992. Pars plana vitrectomy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. ETDRS report number 17. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*, 99 (9):1351-1357.

Framme C, Roeder J, Brinkmann R, Birngruber R, Gabel V-P. 2008. Grundlagen und klinische Anwendung der Lasertherapie an der Netzhaut. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 225:259-268.

Goldberg MF, Fine SL. 1968. SYMPOSIUM on the treatment of Diabetic Retinopathy. Washington, D.C., U.S.A.: Public Health Service Publication No. 1890.

Grehn F. 2012. Laser in der Augenheilkunde. Augenheilkunde. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.

Grehn F. 2012. Netzhaut. Augenheilkunde. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.

Grouven U. et al, der Kappa-Koeffizient. *Dtsch Med Wochenschr* 2007. 132:e65-e68.

Grundel B. 2011. Regulierte angiogene und entzündungsmodulierende Proteine bei Augen mit Venenverschlüssen und diabetischer Retinopathie [Dissertation]. Freiburg: Albert-Ludwigs-Universität Freiburg.

Gupta N, Mansoor S, Sharma A, Sapkal A, Sheth J, Falatoonzadeh P, Kuppermann B, Kenney M. 2013. Diabetic retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol J*, 7:4-10.

Hammes HP. 2013. Optimal treatment of diabetic retinopathy. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 4 (2):61-71.

Hammes HP, Lemmen KD, Bertram B. 2013. Diabetische Retinopathie und Makulopathie. Diabetologie und Stoffwechsel, 8:123-127.

Heimann H, 2010. Laserkoagulation [zitiert am 31.01.2016] URL: <https://www.augenklinik.uni-bonn.de/dokumente/heimann-laser.pdf>.

Heller T, Blum M, Spraul M, Wolf G, Müller UA. 2014. Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus: Prävalenzen in der Bundesrepublik Deutschland. Dtsch Med Wochenschr, 139 (15):786-791.

Herold G, Mitarbeiter. 2010. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold.

Jee Taek Kim M, Dong Hoon Lee M, Soo Geun Joe M, June-Gone Kim M, Young Hee Yoon M. 2013. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type II diabetic patients.

Jew OM, Peyman M, Chen Chen T, Visvaraja S. 2012. Risk factors for clinically significant macular edema in a multi-ethnics population with type 2 diabetes. Int J Ophthalmol, 5 (4): 499-504.

Kanski JJ, Bowling B. 2012. Klinische Ophthalmologie. München: ELSEVIER.

Kurnaz T, Willemsen B. 2004. DV-Seminarvortrag für mathematisch-technische Assistenten, LASER - Funktionsweise und Anwendungen.

Lang GK. 2008. Augenheilkunde. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Lanzetta P. 2008. Principles of Laser-tissue Interaction [zitiert am 31.01.2016] URL: <http://www.retinalphysician.com/articleviewer.aspx?articleID=102349>.

Modi D, Chiranand P, Akduman L. 2009. Efficacy of patterned scan laser in treatment of macular edema und retinal neovascularization. Clin Ophthalmol, 3:465-470.

Muni RH, Kohly RP, Lee EQ, Manson JE, Semba RD, Schaumberg DA. 2013. Prospective Study of Inflammatory Biomarkers and Risk of Diabetic Retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. JAMA Ophthalmol, 131 (4): 514-521.

Muqit MM, Marcellino GR, Henson DB, Young LB, Turner GS, Stanga PE. 2011. Pascal panretinal laser ablation and regression analysis in proliferative diabetic retinopathy: Manchester Pascal Study Report 4. Eye (Lond), 25 (11):1447-1456.

Muqit MM, Gray JC, Marcellino GR, Henson DB, Young LB, Charles SJ, Turner GS, Stanga PE. 2009. Fundus autofluorescence and Fourier-domain optical coherence tomography imaging of 10 and 20 millisecond Pascal retinal photocoagulation treatment. Br J Ophthalmol, 93 (4):518-525.

Muqit MM, Marcellino GR, Henson DB, Young LB, Patton N, Charles SJ, Turner GS, Stanga PE. 2010. Single-session vs multiple-session pattern scanning laser panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: The Manchester Pascal Study. Arch Ophthalmol, 128 (5):525-533.

Muqit MM, Sanghvi C, McLauchlan R, Delgado C, Young LB, Charles SJ, Marcellino GR, Stanga PE. 2012. Study of clinical applications and safety for

Pascal(R) laser photocoagulation in retinal vascular disorders. Acta Ophthalmol, 90 (2):155-161.

Muqit MM, Gray JC, Marcellino GR, Henson DB, Young LB, Patton N, Charles SJ, Turner GS, Stanga PE. 2010. Barely visible 10-millisecond pascal laser photocoagulation for diabetic macular edema: observations of clinical effect and burn localization. Am J Ophthalmol, 149 (6):979-986 e972.

Muqit MM, Gray JC, Marcellino GR, Henson DB, Young LB, Patton N, Charles SJ, Turner GS, Dick AD, Stanga PE. 2010. In vivo laser-tissue interactions and healing responses from 20- vs 100-millisecond pulse Pascal photocoagulation burns. Arch Ophthalmol, 128 (4):448-455.

Nagpal M, Marlecha S, Nagpal K. 2010. Comparison of laser photocoagulation for diabetic retinopathy using 532-nm standard laser versus multispot pattern scan laser. Retina, 30 (3):452-458.

Nentwich MM, Ulbig MW. 2013. Diabetische Retinopathie – Aktuelle Therapieprinzipien. Z prakt Augenheilkd, 34: 65-69.

Nentwich MM, Lemmen KD, Ulbig MW. 2010. Stadieneinteilung und Therapie der diabetischen Retinopathie und Makulopathie, Erläuterungen zur Broschüre der Initiativgruppe "Früherkennung diabetischer Augenerkrankungen". Z prakt Augenheilkd, 31: 491-499.

Ober MD, Kernt M, Cortes MA, Kozak I. 2012. Time required for navigated macular laser photocoagulation treatment with the Navilas. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 251:1049-1053.

Petermann REP. 2012. Langzeitergebnisse nach Trabekulektomie bei Glaukompatienten [Dissertation] Mainz: Johannes Gutenberg Universität.

Putz R, Pabst R. 2007. Sobotta, Anatomie des Menschen. 22. Aufl. München: ELSEVIER.

Röckl A, Blum M. 2012. Panretinale Laserkoagulation mit reduzierter Pulsdauer - erste Erfahrungen mit dem VISULAS 532s VITE. Klin Monatsbl Augenheilkd, 229(1):52-55.

Rüfer F, Flöhr C, Poerksen E, Roeder J. 2008. Retinale Laserkoagulation mit dem Pattern Scanning Laser - erster klinischer Erfahrungsbericht. Klin Monatsbl Augenheilkd, 225:968-972.

Schargus M, Schrader WF. 2010. Retinale Photokoagulation, Techniken - Indikationen - Anwendungen. Z prakt Augenheilkd, 31:21-32.

Schneider M. 2011. Retrospektive Studie zur Wirksamkeit der intravitrealen Bevacizumabbehandlung bei diabetischer Retinopathie und retinalem Venenverschluss [Dissertation] Leipzig: Universität Leipzig.

Spital G. 2014. Diabetische Retinopathie - ein Update, Teil 2: Screening, Lasertherapie. Z prakt Augenheilkd, 35 (9):437-449.

Spital G. 2014. Diabetische Retinopathie - ein Update, Teil 1: Epidemiologie, Klassifizierung, Risikofaktoren. Z prakt Augenheilkd, 35 (10):397-406.

Spital G. 2014. Diabetische Retinopathie - ein Update, Teil 3: IVOM-Therapie. Z prakt Augenheilkd, 35 (12):531-541.

Stefanini FR, Arevalo JF, Maia M. 2013. Bevacizumab for the management of diabetic macular edema. World J Diabetes, 4 (2):19-26.

Velez-Montoya R, Guerrero-Naranjo JL, Gonzalez-Mijares CC, Fromow-Guerra J, Marcellino GR, Quiroz-Mercado H, Morales-Canton V. 2010. Pattern scan laser photocoagulation: safety and complications, experience after 1301 consecutive cases. Br J Ophthalmol, 94 (6):720-724.

Van der Vorst. 2005. Messung der Sauerstoffsättigung bei Gesunden und Diabetikern mit einer mäßigen nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie nach Sauerstoffprovokation [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.

Zakrzewski PA, O'Donnell HL, Lam WC. 2009. Oral versus topical diclofenac for pain prevention during panretinal photocoagulation. Ophthalmology, 116 (6):1168-1174.

Zwiener I, Blettner M, Hommel G: Survival analysis—part 15 of a series on evaluation of scientific publications. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(10): 163–9. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0163

9 Anhang

9.1 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Frau PD Dr. med. Regine Augsten, Herr Prof. Dr. med. Markus Blum, Frau Dr. med. Antje Röckl,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Karlsruhe, 01.03.2020

Constanze Heuveling

9.2 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

9.2.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Der Augapfel im Durchschnitt (Putz und Pabst 2007).....	8
Abbildung 2: Histologie und Funktion der Netzhautschichten (Lang 2008)	9
Abbildung 3: Nicht proliferative diabetische Retinopathie, Fundusfoto und Angiographiebild (Kanski und Bowling 2012)	14
Abbildung 4: proliferative diabetische Retinopathie, Fundusfoto und Angiographiebild (Kanski und Bowling 2012)	15
Abbildung 5: Fundusaufnahme nach Laserbehandlung	30
Abbildung 6: Bewertungsbogen der Reader	33
Abbildung 7: Anzahl der eingeschlossenen Augen, die eine Visusprüfung erhalten haben.....	40
Abbildung 8: Visusverlauf bei Patienten ohne zentrale Laserbehandlung	41
Abbildung 9: Visusverlauf bei Patienten mit zentraler Laserbehandlung	42
Abbildung 10: Visusdifferenz zwischen der Nachkontrolle und der Voruntersuchung	42
Abbildung 11: Anzahl der eingeschlossenen Augen zur Bewertung der Makuladicke	43
Abbildung 12: Verlauf der Makuladicke ohne zentrale Laserbehandlung	44
Abbildung 13 Verlauf der Makuladicke mit zentraler Laserbehandlung	45
Abbildung 14: Verlaufsbeurteilung von Reader 1 in den Nachkontrollen nach 3, 6, 12 und 18 Monaten.....	46
Abbildung 15: Verlaufsbeurteilung von Reader 2 in den Nachkontrollen nach 3, 6, 12 und 18 Monaten.....	47
Abbildung 16: Differenz der Reader	48
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Schätzung der Progredienz	51

9.2.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadien der nicht proliferativen diabetischen Retinopathie (Lang 2008) (Ärzttekammern 2015).....	14
Tabelle 2: Stadien der proliferativen diabetischen Retinopathie (Lang 2008).....	15
Tabelle 3 Grad der Regression der Neovaskularisationen	34
Tabelle 4 Zusammensetzung des Patientenkollektivs	37
Tabelle 5: Verlaufsbeurteilung der Reader im Durchschnitt,.....	49
Tabelle 6: Datenbasis von Reader 1 für die geschätzte Progredienzrate	52
Tabelle 7: Datenbasis von Reader 2 für die geschätzte Progredienzrate	52
Tabelle 8: Progredienz [%] (Kaplan-Meier-Schätzung).....	53
Tabelle 9: Grad der Übereinstimmung zwischen den Readern	54
Tabelle 10: Subjektive Schmerzen während der Behandlung	55
Tabelle 11: Fallzahlschätzung zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von einem multispot-Laser im Vergleich zu einem singlespot-Laser.....	63

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegen bringen:

Mein Dank gilt Frau PD Dr. Regine Augsten, die freundliche Betreuung meiner Promotion.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Marcus Blum mir die Durchführung der Studie in seiner Klinik ermöglicht zu haben.

Des Weiteren möchte ich Frau Hiltrud Niggemann für die gute Zusammenarbeit danken.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Andrea Radtke und Prof. Dr. Steffen Maune, die mich auf meinem Weg durch das Studium unterstützt haben und an mich geglaubt haben.

Danken möchte ich außerdem Dietrich Radtke für sein gründliches Korrekturlesen.

Meinem Mann, Philipp Heuveling, danke ich von Herzen für die moralische Unterstützung und sein großes Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.